

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	456.996	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		18-3-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
619.634	6-10-75	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		Nº 451.982

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 6-TRIFENILMETILAMINO- -2,2-DIMETIL-3-ACETOXIPENAM"

71 SOLICITANTE (S)	
PFIZER INC.	239018 BL 5703 A-D1 Div.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
Wayne Ernest Barth

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.370)

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

UNE A. 4 MOD. 3105

MCG.

20 JUN 1978

1 La presente invención se refiere a novedosos agentes antibacterianos que tienen valor como suplementos alimenticios animales, y a novedosos intermediarios para su producción. Más específicamente, los compuestos antibacterianos de acuerdo con la presente invención son determinados 6-acil-amino-2,2-dimetil-3-fosfonopenams, los 6-acilamino-2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penams correspondientes y los 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penams correspondientes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los procedimientos y novedosos intermediarios para su producción.

A pesar del gran número de derivados de penam que se han propuesto para usarlos como agentes antibacterianos, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes.

15 La vasta mayoría de compuestos de penam revelados en la técnica anterior tienen un grupo de ácido carboxílico (o una sal del mismo) unido a la posición 3. Sin embargo, los compuestos de penam con otros derivados de ácido carboxílico en la ubicación C-3 también son conocidos. Se han revelado ésteres del ácido penam-3-carboxílico, por ejemplo, por Kirchner y otros, Journal of Organic Chemistry, 14, 388 (1949); Carpenter, Journal of the American Chemical Society, 70, 2964 (1948); Johnson, Journal of the American Chemical Society, 75, 3636 (1953); Brandon y otros, Journal of the Chemical Society (Londres), 3733 (1953) y Jansen y Russell, Journal of the Chemical Society (Londres), 2127, (1965); y han informado sobre las penam-3-carboxamidas, por ejemplo, Holysz y Stavely, Journal of the American Chemical Society, 72, 4760 (1950) y Huang y otros, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 493 (1963). Peron y otros (Journal

1 of Medicinal Chemistry, 7, 483 (1964)) prepararon diversas
azidas de ácido 6-(amino sustituido)-2,2-dietil-penam-3-
-carboxílico, que fueron subsiguientemente convertidas en
los correspondientes 3-iso-cianatos y 3-bencilcarbamatos.
5 Peron y otros (loc. cit.) también informaron sobre deter-
minados derivados de 3-(hidroximetil)penam. La deshidrata-
ción de la amida simple bencilpenicilina rinde el nitrilo
correspondiente (Khokhlov y otros, Dokladi Akad, Sci. Nauk,
U.R.S.S., 135, 875 (1960)).

10 En la patente belga Nº 821.163 se revelaron las
3-(5-tetrazolil)penams.

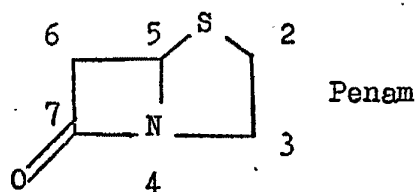
Los ácidos penicilánico y cefalosporánico fosfo-
rilados, preparados mediante reacción de los correspondien-
tes ácidos 3- ó 4-carboxílicos, respectivamente, con un ha-
luro de fósforo son informados en la patente estadounidense
15 Nº 3.875.152. Las alfa-(fosfono)- y alfa-(fosfonoalquil)-ce-
falosporinas en las cuales el grupo que contiene fósforo es
incorporado en la cadena lateral 7-acilo son el tema de la
patente estadounidense Nº 3.870.713.

20 La memoria de la patente de Alemania Occidental
Nº 2.364.735 revela cefalosporinas en las cuales los grupos
fosfono, sulfo o sulfonamido están unidos en la posición 4
del núcleo cefem por medio de síntesis total.

Considerando la técnica anterior relacionada con
25 los intermediarios revelados para la preparación de los com-
puestos preparados de acuerdo con la invención, Heusler,
Helvetica Chimica Acta, 55, 388 (1972) ha informado sobre
la síntesis de piperidida del ácido alfa-fenoxiacetamido-
-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético haciendo reaccionar 6-fe-
30 noxiacetamido-2,2-dimetil-3-hidroxipenam con piperidina

1 (benzoato) en acetonitrilo como solvente. Heusler (loc. cit.)
 y Barton y otros, J. Chem. Soc., Perkin I, 599 (1973), han
 informado sobre métodos de síntesis de derivados de 3-hidro-
 5 xi-penam que contienen mitades 6-fenilacetamido y 6-feno-
 xiacetamido. Barton (loc. cit. y referencias en el mismo)
 también ha informado sobre los S-óxidos correspondientes.
 No obstante, el 6-tri-fenilmetilamino-2,2-dimetil-3-aceto-
 xipenam no ha sido revelado previamente como tampoco lo ha
 sido el método del tetraacetato de plomo para la prepara-
 10 ción de 3-acetoxipenams.

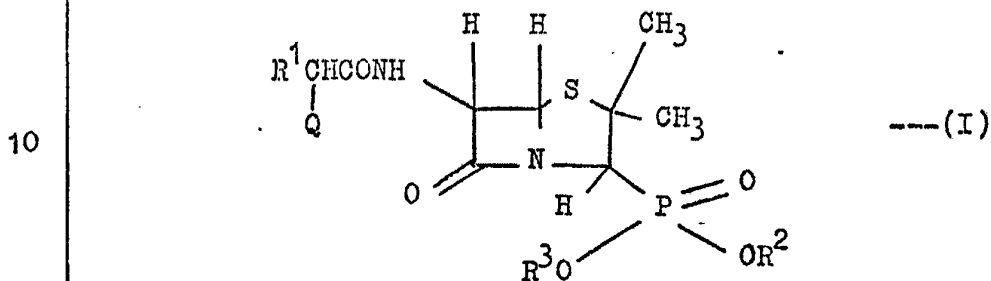
Por razones de conveniencia, los compuestos descritos en la presente memoria se identifican como derivados de penam. El término "penam" ha sido definido en el J. Am. Chem. Soc., 75, 3293 (1953), como referido a la estruc-
 15 tura:



Empleando esta terminología, el bien conocido
 antibiótico penicilina G es denominado ácido 6-(2-fenilace-
 25 tamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. El fosfonato ácido
 de metilo análogo de la penicilina G, fórmula (Ib) a conti-
 nuación, en el cual R¹ es fenilo y Q es hidrógeno, es deno-
 minado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)-
 -penam. El fosfonato de dimetilo correspondiente es denomi-
 nado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)-
 30 -penam y el ácido fosfónico dibásico correspondiente es de-

1 -nominado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam.

Es un objeto de la presente invención proveer no-
vedosos penam-3-fosfonatos que son valiosos agentes anti-
bacterianos nuevos, útiles como suplementos de la alimenta-
5 ción de animales. Dichos novedosos penams son aquellos co-
rrespondientes a la fórmula (I)



15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en
los cuales R^2 y R^3 son iguales o distintos y se seleccionan
entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en
fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo mo-
nosustituído por un miembro seleccionado entre el grupo que
20 consiste en hidroxilo, y aminometilo, y Q es seleccionado en-
tre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y
sulfo; a condición de que:

cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que con-
siste en fenoxi y fenilo monosustituído por aminometilo, Q
25 es hidrógeno;

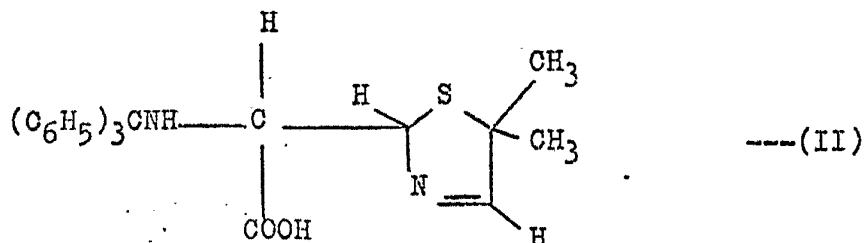
cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el
grupo que consiste en fenilo y tienilo;

y cuando Q es sulfo, R^1 es fenilo;

30 Es un objeto ulterior de la presente invención
proveer novedosos intermediarios para la producción de di-

1 chos compuestos de fórmula (I). Estos novedosos intermedia-
 rios son 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam,
 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipenam, un compues-
 to de fórmula

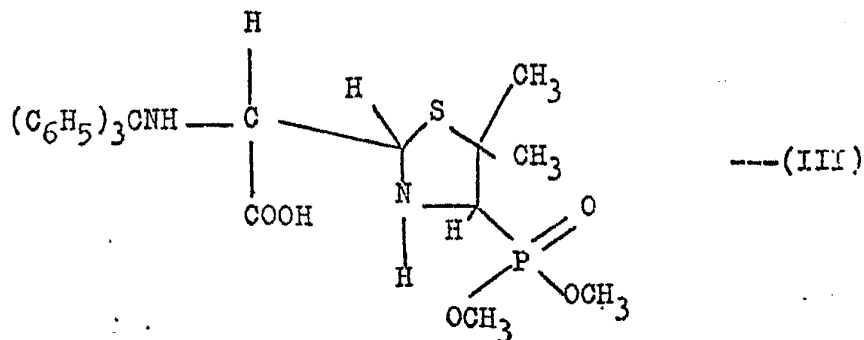
5



10

y las sales del mismo; un compuesto de la fórmula (III)

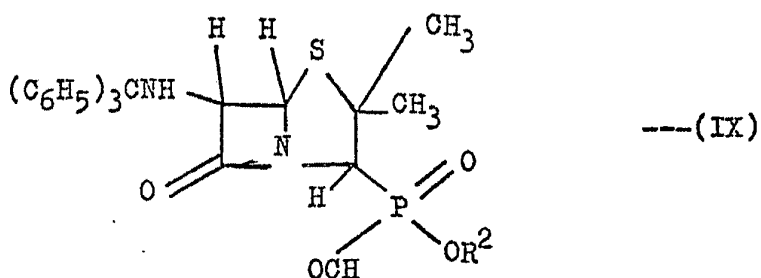
15



20

y las sales del mismo; compuesto de fórmula (IX)

25

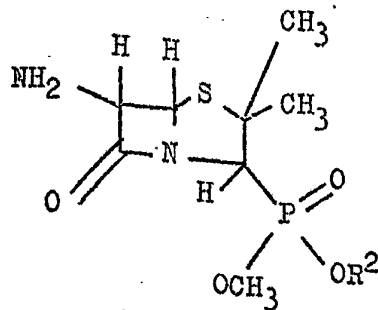


30

y las sales del mismo; en donde R² es hidrógeno o metilo;
 y un compuesto de fórmula (X)

1

5

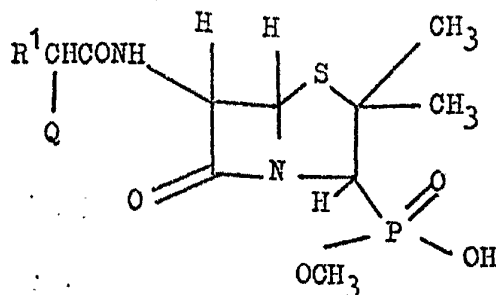


---(X)

y las sales del mismo; donde R^2 es hidrógeno o metilo.

10 También se proporcionan procedimientos para la producción de dichos intermediarios y procedimientos para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib)

15



---(Ib)

20 una sal o un derivado funcional del mismo;

en el cual R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo monosustituído por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo y aminometilo, y Q es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y sulfo; a condición de que:

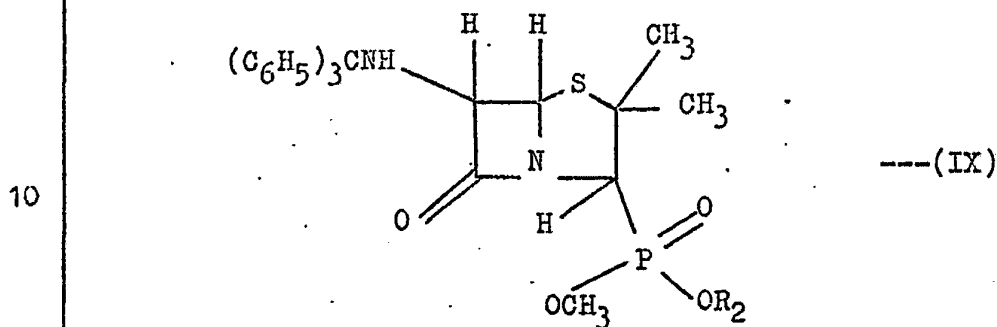
25

cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituído por aminometilo, Q es hidrógeno;

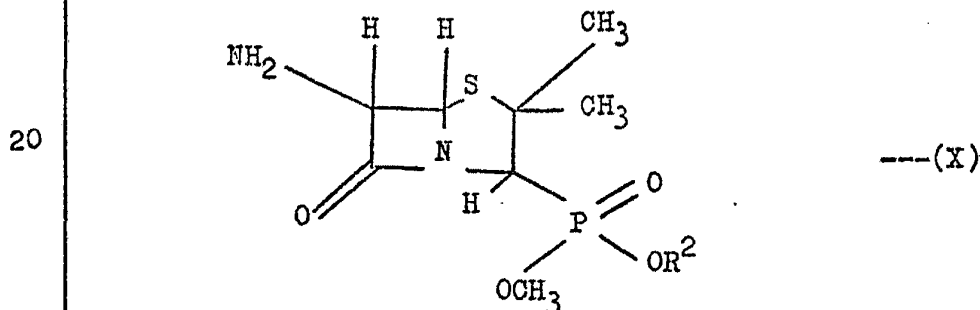
30

cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el

- 1 grupo que consiste en fenilo y tienilo;
 y cuando Q es sulfuro, R¹ es fenilo;
 que comprende los pasos de:
 a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con
 5 la fórmula (IX)



- 15 en la cual R² es hidrógeno o metilo; bajo condiciones áci-
 das para remover el grupo protector de trifenilmetil amino
 para un compuesto de acuerdo con la fórmula (X)



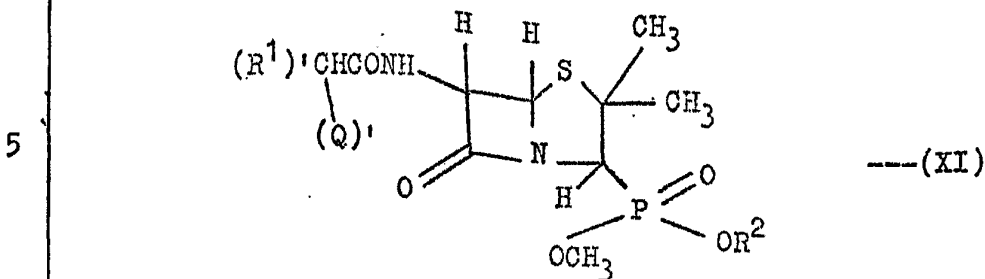
- 25 o una sal del mismo;
 en donde R² tiene el significado dado precedente-
 mente;

- b) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmu-
 la (X) con un agente de acilación orgánico apropiado que
 introduce el radical (R¹)'OHCO- en el grupo o-amino

30

(Q)'

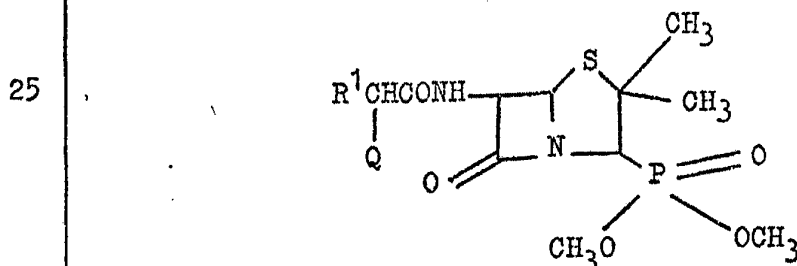
1 para obtener un compuesto de fórmula (XI)



o una sal del mismo;

10 en donde R^2 es de acuerdo con lo definido precedentemente, $(R^1)'$ es R^1 con el significado dado precedentemente o es fenilo monosustituído por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminometilprotegido, y azidometilo, y $(Q)'$ es Q según el significado dado precedentemente o es un miembro del grupo que consiste en amino protegido y azido; a condición de que cuando $(R^1)'$ es fenoxi o fenilo monosustituído por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminometilo, aminometilo protegido y azidometilo, $(Q)'$ es hidrógeno;

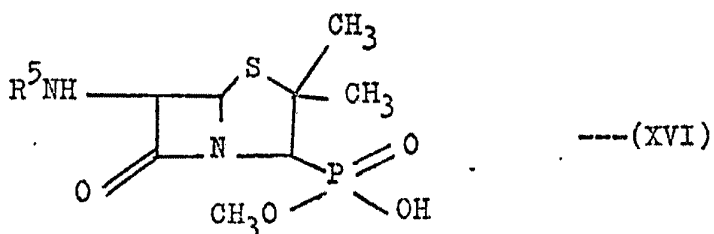
20 c) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) que contiene dicho amino protegido, aminometilo protegido o azido para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib) o (Ia).



30 d) haciendo reaccionar ulteriormente dicho compues

1 to de fórmula (Ia) para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib).

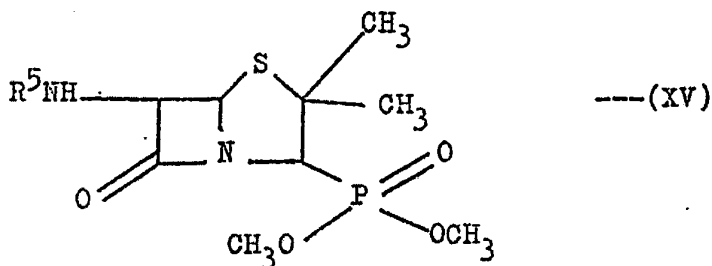
La invención también proporciona procedimientos para la producción de un compuesto de fórmula (XVI)



10

y sales del mismo, en el cual R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno y trifenilmetilo que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)

15



20

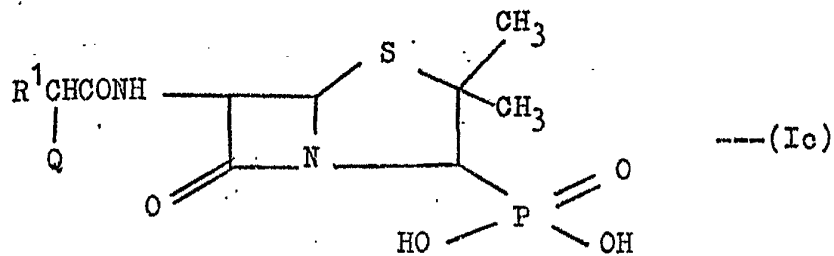
25 bajo condiciones apropiadas. Es preferible que este procedimiento sea llevado a cabo haciendo reaccionar dicho compuesto (XV) con yoduro de litio en presencia de un solvente orgánico.

Además, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic)

30

17028

1

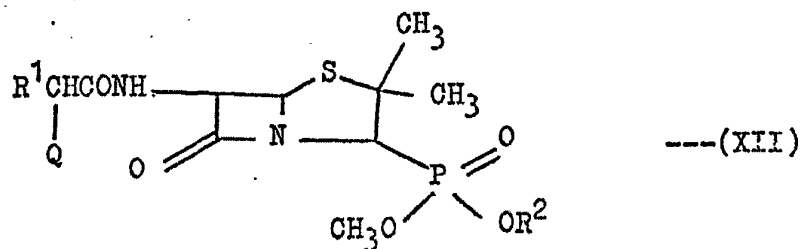


5

en el cual R¹ y Q tienen los significados dados precedentemente, que comprende los pasos de:

10

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



15

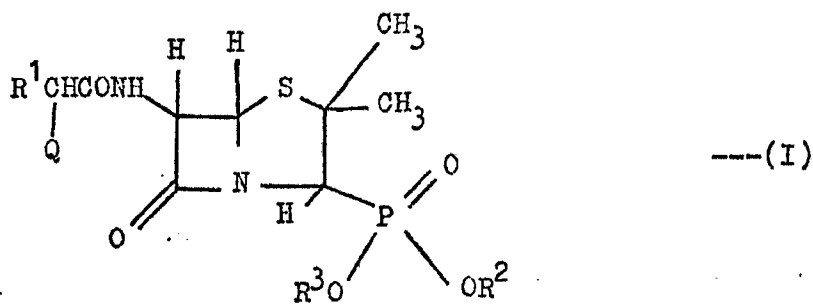
en donde R² es hidrógeno o metilo; con yoduro de litio y un agente de siliación en presencia de un exceso molar de una amina terciaria.

20

b) tratamiento con agua.

Compuestos novedosos y valiosos de acuerdo con la invención son los de fórmula (I)

25



30

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

1 en los cuales R^2 y R^3 son iguales o distintos y
se los selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno
y metilo; R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en
fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo mo-
5 nosustituído por un miembro seleccionado entre el grupo que
consiste en hidroxilo y aminometilo, y Q es seleccionado en-
tre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y
sulfo; a condición de que:

 cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que con-
10 siste en fenoxi y fenilo monosustituído por aminometilo,
Q es hidrógeno;

 cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el
grupo que consiste en fenilo y tienilo;

 y cuando Q es sulfo, R^1 es fenilo.

15 Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^2
y R^3 son metilo también son denominados aquí compuestos de
fórmula (Ia). Los compuestos de fórmula (I) en los cuales
 R^2 es H y R^3 es metilo son denominados aquí compuestos de
fórmula (Ib); y los de fórmula (I) en los cuales R^2 y R^3
20 son hidrógeno son denominados compuestos de fórmula (Ic).

 Los compuestos de fórmula (Ia) son valiosos tan-
to como intermediarios para la producción industrial de los
compuestos precedentes de fórmulas (Ib) e (Ic), así como
por ser capaces de servir como precursores de los fosfona-
25 tos monobásicos de fórmula (Ib) y los correspondientes fos-
fonatos dibásicos (Ic) en sistemas biológicos adecuados que
causan la hidrólisis de dichos grupos fosfonatos ésteres.
Los sistemas biológicos adecuados son aquellos que poseen
enzimas capaces de hidrolizar los grupos de ésteres que
30 contienen fósforo, tales como las enzimas presentes en mu-

1 chas bacterias y animales, incluso los seres humanos.

Cuando los compuestos de fórmula (Ia) son empleados como dichos intermediarios para la producción industrial de compuestos de fórmulas (Ib) y (Ic), las sales de compuestos de fórmula (Ia) que no son farmacéuticamente aceptables así como solvatos tales como los hidratos de compuestos de fórmula (Ia) son útiles, por ejemplo, para purificar y aislar dichos compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic).

10 Son ejemplos de compuestos valiosos de acuerdo con la invención:

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

15 6-(L-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(DL-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

20 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

6-(DL-2-amino-2- \int 1,4-ciclohexadienil \int acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(D-amino-2- \int 1,4-ciclohexadienil \int acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

25 6-(D-2-amino-2- \int 3-tienil \int acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2- \int 2-aminometilfenil \int acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam,

6-(2- \int 2-tienil \int acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

30

- 1 6-(2-[3-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam,
6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam,
- 5 6-(2-carboxi-2-[2-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam,
6-(DL-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam,
- 10 Son compuestos de acuerdo con la invención que resultan extraordinariamente valiosos:
- 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam,
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
- 15 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)-penam,
- 20 6-(D-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(D-2-amino-2-[p-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam,
- 25 6-(DL-2-amino-2-[p-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(DL-2-amino-2-[p-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam,
- 30 6-(D-2-amino-2-[1,4-ciclohexadienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

- 1 6-(D-2-amino-2- \square 1,4-ciclohexadienil \square acetamido)-
-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam,
- 6-(DL-2-amino-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dime-
til-3-fosfono-penam,
- 5 6-(DL-2-amino-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dime-
til-3-(O-metil-fosfono)penam,
- 6-(D-2-amino-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(O-metil-fosfono)penam,
- 10 6-(2- \square 2-aminometilfenil \square acetamido)-2,2-dimetil-
-3-fosfonopenam,
- 6-(2- \square 2-aminometilfenil \square acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(O-metil-fosfono)penam,
- 6-(2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfono
penam,
- 15 6-(2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-me-
tilfosfono)penam,
- 6-(2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfo-
nopenam,
- 6-(2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-me-
tilfosfono)penam,
- 20 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fos-
fonopenam,
- 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam,
- 25 6-(2-carboxi-2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-
-3-fosfonopenam,
- 6-(2-carboxi-2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dime-
til-3-(O-metil-fosfono)penam,
- 6-(2-carboxi-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-
-3-fosfonopenam,
- 30

1 6-(2-carboxi-2-[3-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(O-metil-fosfono)penam,

6-(D-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fos-
fonopenam,

5 6-(D-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam.

Como reconocerá quien sea experto en el arte el
grupo acilo R CHCO- puede contener un centro asimétrico



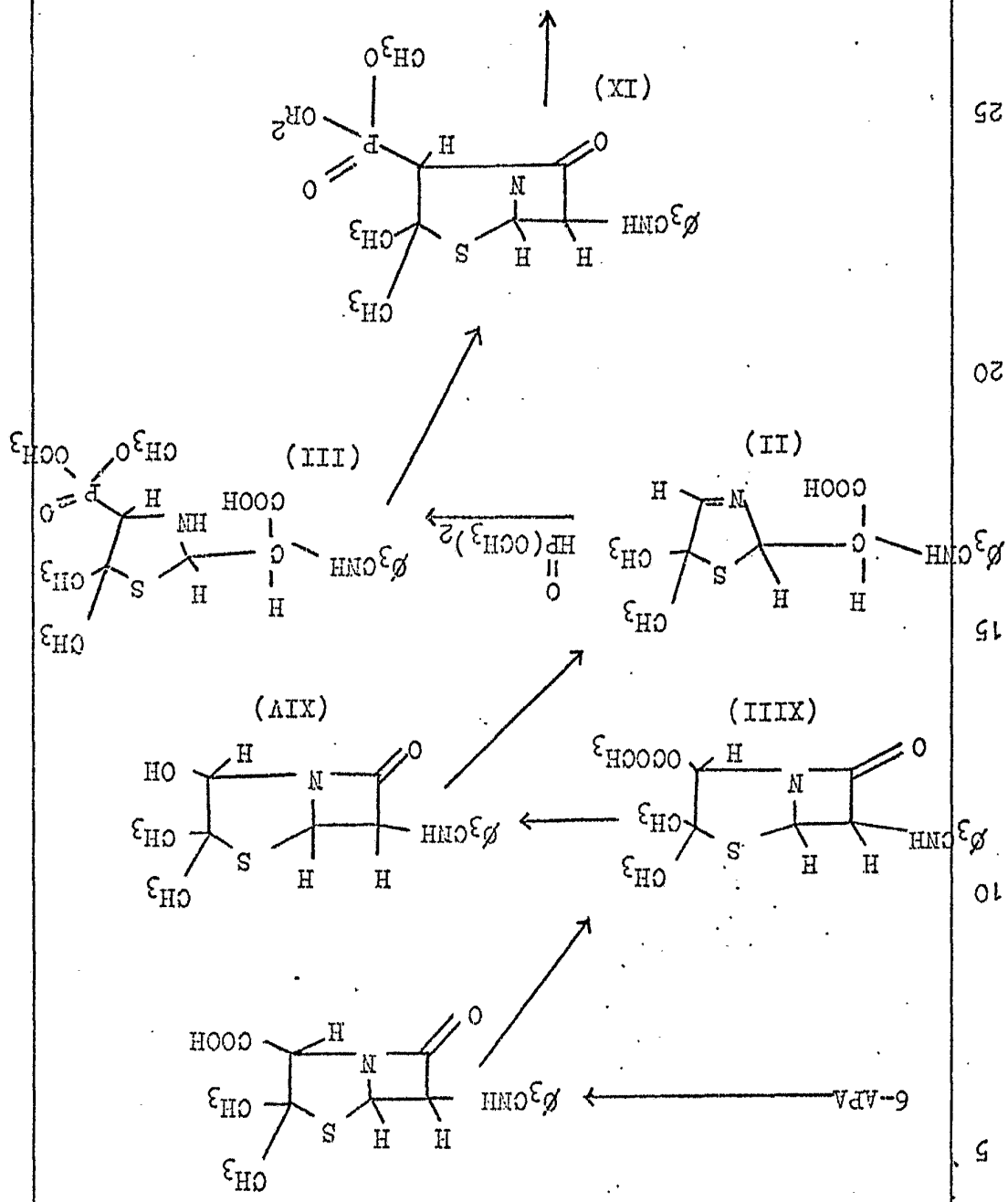
10 que puede existir en una de dos formas, las formas denomi-
nadas D y L-. Ambas formas del centro asimétrico, y todas
las combinaciones de cada una de las formas se deben consi-
derar dentro del alcance y propósito de la presente inven-
ción.

15 Los compuestos novedosos de acuerdo con la inven-
ción se preparan empleando el bien conocido ácido 6-amino-
penicilánico (6-APA) como material de partida. Los siguien-
tes esquemas ilustran algunos de los procedimientos por los
cuales los compuestos preferidos de acuerdo con la invención
20 pueden ser preparados. En el Esquema I la secuencia de
reacciones para formar los compuestos representados por las
fórmulas (IX), (X), (XI) y (XII) se esbozan de manera gene-
ral. Las secuencias de reacción que conducen a los compues-
tos de las fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic), a partir del compues-
to (II) se ilustran en el esquema II.

25

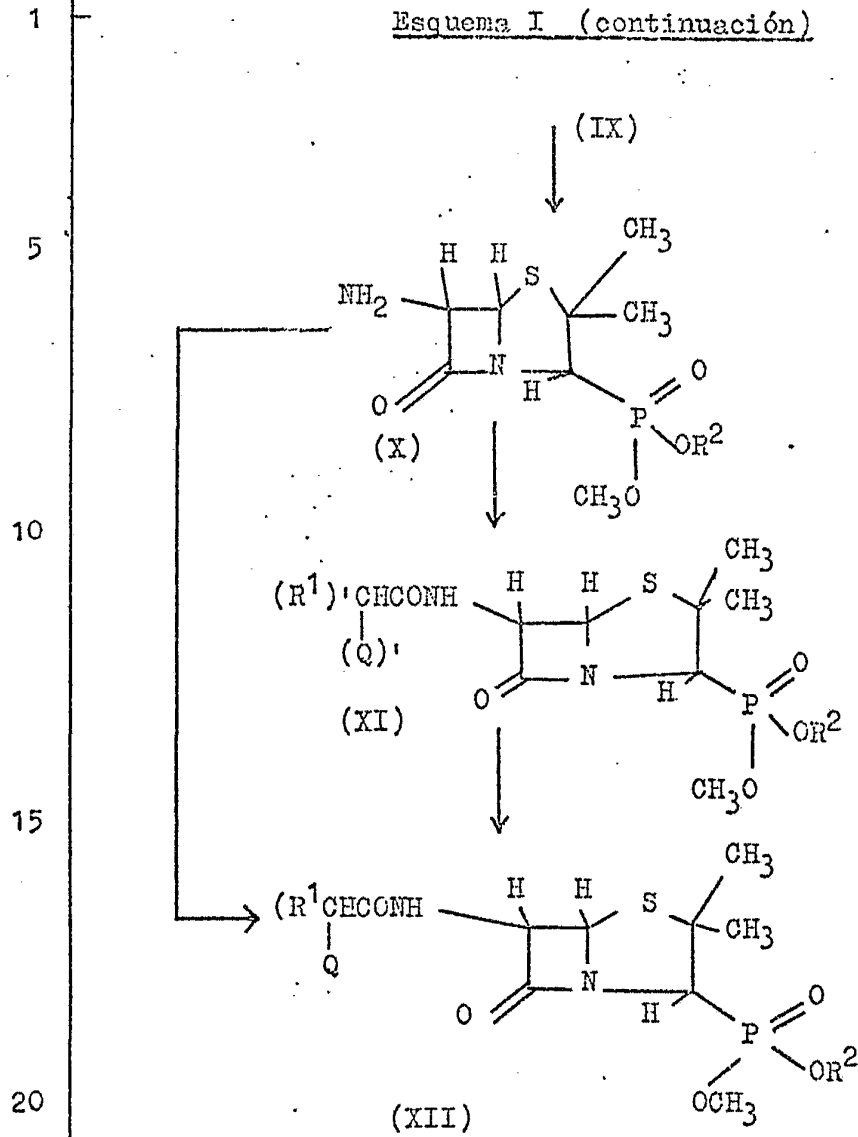
30

17028



Esquema I

Esquema I (continuación)



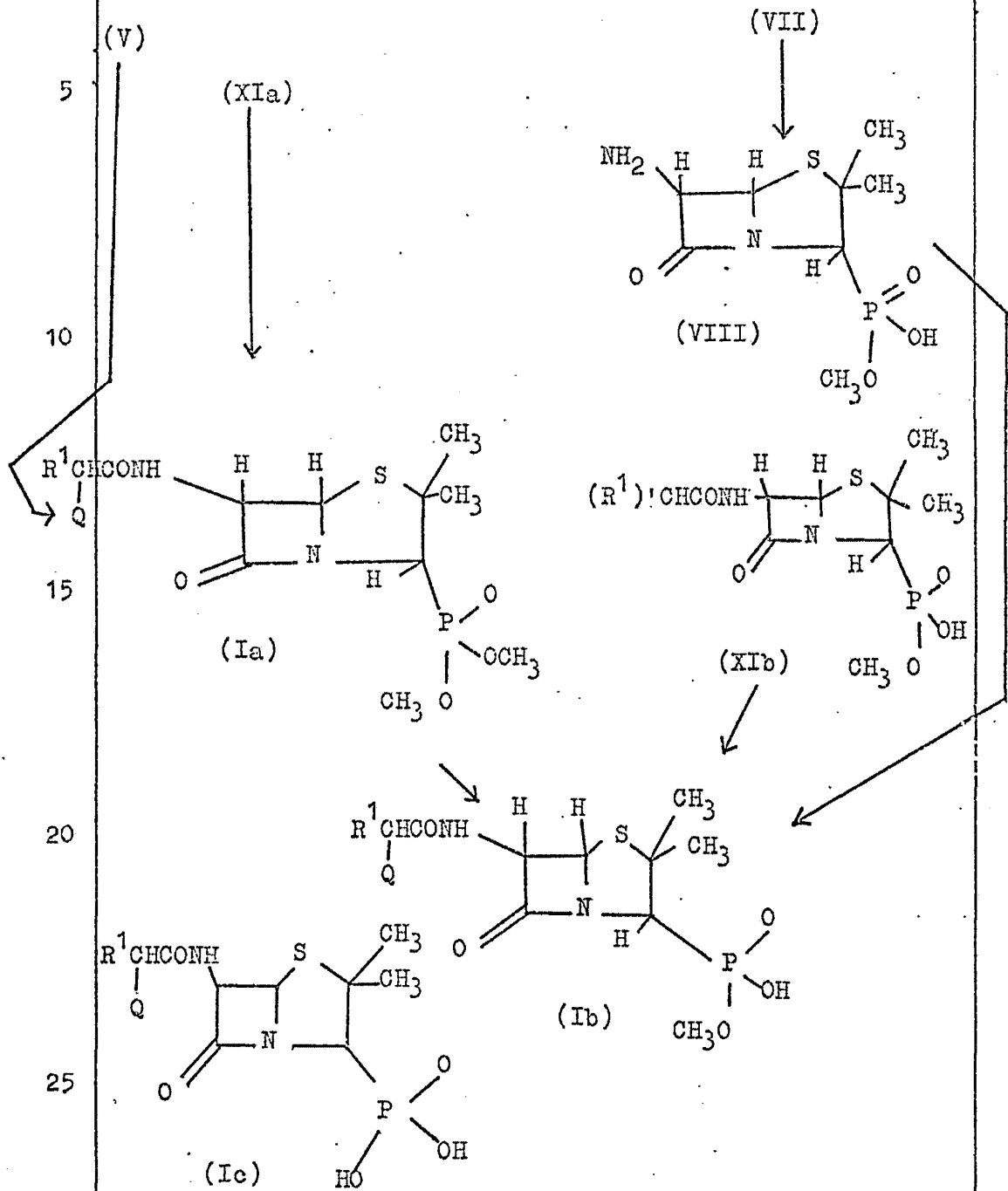
Nota:

 $\phi = C_6H_5-$ 25 R^2 es hidrógeno o metilo

30

17028

Esquema II (continuación)



1 La síntesis de los compuestos de acuerdo con la
invención tal como se describe precedentemente comienza con
el intermediario bien conocido ácido 6-aminopenicilánico
5 (6-APA). El 6-APA es convertido al ácido 6-trifenilmetila-
minopenicilánico mediante métodos bien conocidos en el ar-
te, tal como reacción con clorotrifenilmetano o lo similar.
El grupo 6-trifenilmetilo en el ácido 6-trifenilmetilamino-
penicilánico sirve como grupo 6-amino protector en los sub-
siguientes pasos de reacción, según se describe precedente-
10 mente, y es removido en el paso apropiado para permitir
la acilación de los 6-aminopenam-3-fosfonatos, tal como
también se ilustra precedentemente.

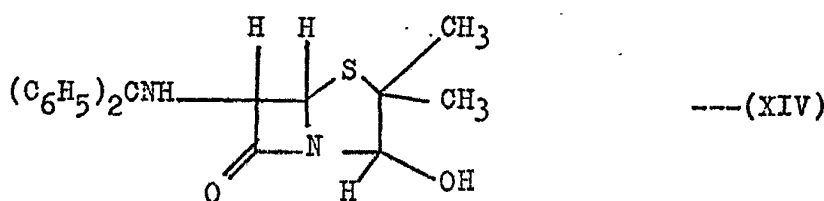
 El ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico se ha
encontrado ahora que sufre una novedosa reacción en presen-
15 cia de tetraacetato de plomo para proporcionar el novedoso
intermediario 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipe-
nam (XVIII). La novedosa reacción con tetraacetato de plomo
es llevada a cabo en un solvente orgánico inerte a la reac-
ción, optativamente en presencia de una amina terciaria tal
20 como la piridina, a una temperatura dentro del margen de
aproximadamente -30°C a 80°C (243 a 353°C). Ejemplos de
solventes inertes a la reacción que se pueden emplear para
poner en práctica este novedoso procedimiento con la N,N-
-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, benceno, tolueno,
25 xileno, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ace-
tato de etilo, acetato de butilo, cloroformo, diclorometano
y lo similar. Son solventes inertes a la reacción preferi-
dos para la novedosa reacción con tetraacetato de plomo la
N,N-dimetilformamida y el benceno.

30 Si bien es ventajoso llevar a cabo dicha reacción

1 con tetraacetato de plomo bajo condiciones anhidras, la
exclusión rigurosa de la humedad no es esencial, dado que
las pequeñas cantidades de agua presentes serán consumidas
por el reactivo tetraacetato de plomo. También se prefiere
5 llevar a cabo la reacción en presencia de una atmósfera
inerte tal como la proporcionada por la presencia de nitró-
geno, argón o helio; sin embargo, el uso de tal atmósfera
inerte no es esencial condición. Comúnmente, el reactivo
de tetraacetato de plomo se usa en exceso de la cantidad
10 teóricamente requerida para remoción del agua remanente
en la mezcla de reacción, o formada como subproducto, y pa-
ra asegurar que se complete sustancialmente la reacción.
Los productos 3-acetoxipenam de la novedosa reacción con
tetraacetato de plomo son aislados por métodos convenciona-
les bien conocidos para quienes son expertos en el arte.
15 Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede filtrar para
remover el material insoluble, y el filtrado puede ser la-
vado con una solución acuosa de un agente neutralizador tal
como el carbonato ácido de sodio. El exceso de agente neu-
20 tralizador es removido por lavado con agua y la capa orgá-
nica es secada y el solvente removido por evaporación. El
producto bruto resultante puede entonces ser ulteriormente
purificado por cromatografía en columna u otros métodos co-
nocidos en el arte.

25 El intermediario 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-
-3-acetoxipenam (XIII), así obtenido, puede ser convertido
directamente al ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-
-3-tiazolin-2-acético (II), o una sal del mismo, por reac-
ción con aproximadamente 2 equivalentes de un álcali tal
30 como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio

1 acuoso. Este paso es preferiblemente llevado a cabo bajo
 condiciones de hidrólisis alcalina a una temperatura dentro
 del margen de aproximadamente 0° hasta 100°C (273 a 373°K).
 También es ventajoso, pero no esencial, emplear un cosol-
 5 vente orgánico en este procedimiento. Los co-solventes que
 se pueden emplear son aquellos que son miscibles con agua
 y servirán para disolver el compuesto penam de partido
 (XIII). Ejemplos típicos de co-solventes que se pueden usar
 son la acetona, alcoholes inferiores, tales como metanol y
 10 etanol; etilenglicol; mono- y di(alquilo inferior)éteres de
 etilenglicol tales como 2-metoxietanol y 1,2-dimetoxietano,
 tetrahidrofurano; dioxano y acetonitrilo. La reacción ha
 sido comprobado que prosigue por medio del novedoso inter-
 mediario (XIV), ilustrado a continuación, para formar dicho
 15 intermediario (II).



20

Alternativamente, por supuesto, dicho intermedia-
 rio (XIV) se puede aislar y hacerlo reaccionar ulteriormen-
 te para formar el compuesto (II).

25

El aislamiento del intermediario deseado, el áci-
 do alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acéti-
 co, es fácilmente realizado por métodos bien conocidos para
 quienes son expertos en el arte. Por ejemplo, cuando la
 reacción es llevada a cabo en un medio acuoso que contiene
 30 el co-solvente tetrahidrofurano, el co-solvente es removido

1 por evaporación y el concentrado acuoso es lavado con éter
para remover los productos secundarios no ácidos. La capa
acuosa es enfriada y el precipitado que se forma es remo-
5 vido y lavado a fondo para obtener la sal carboxilato. Esta
puede ser disuelta en agua, acidificada para efectuar la
precipitación del ácido deseado (II) que entonces puede ser
aislado por filtración.

El siguiente paso en la síntesis de los compues-
tos preferidos de acuerdo con la presente invención es la
10 producción del novedoso intermediario ácido alfa-trifenil-
metilamino-5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosfono)tiazolidin-2-
-acético (III) o las sales del mismo mediante la adición
del compuesto comercialmente disponible fosfito de dimeti-
lo a la 3-tiazolina (II) descrita precedentemente, o una
15 sal del mismo. La reacción para formar el compuesto (III)
se puede llevar a cabo en presencia de un solvente inerte
a la reacción o puede emplear un exceso del reactivo fosfi-
to de dimetilo como solvente. El uso de fosfito de dimeti-
lo en exceso es conveniente, aun cuando se emplea un sol-
20 vente inerte a la reacción, para efectuar la terminación
de la reacción con el intermediario más valioso (II). Se
prefiere llevar a cabo este procedimiento para formar el
novedoso intermediario (III) a una temperatura dentro del
margen de aproximadamente 25 a 80°C (298 a 353°K). Los sol-
25 ventes inertes a la reacción que se pueden utilizar inclu-
yen al diclorometano, cloroformo, éter etílico, tetrahidro-
furano, benceno, tolueno, acetato de etilo y lo similar.
El aislamiento del intermediario (III) es fácilmente lleva-
do a cabo por métodos convencionales, bien conocidos en el
30 arte.

1 Un paso clave en la síntesis de los novedosos
compuestos de acuerdo con la invención es la formación del
aro de beta-lactama para obtener novedosos 6-trifenilmetil-
amino-2,2-dimetilpenam-3-fosfonatos tales como se ilustran
5 en los esquemas I y II precedentes. El intermediario (III)
descrito precedentemente es empleado para obtener el nove-
doso intermediario (IV) preferido, 6-trifenilmetilamino-
-2,2-dimetil-3-O,O-dimetilfosfono)penam. Esta reacción se
ha comprobado que tiene lugar haciendo reaccionar al inter-
10 mediario (III) o una sal del mismo en presencia de un agen-
te de ciclización apropiado. Por "agente de ciclización
apropiado" se quiere significar cualquiera de los agentes
de ciclización conocidos en el arte que reacciona con el
intermediario (III) o una sal del mismo para proveer el in-
15 termediario (IV).

Son ejemplos de dichos agentes de ciclización
apropiados las carbodiimidas 1,3-disustituídas tales como
1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida
y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroclo-
20 ruro, alcoxi-acetilenos, tales como metoxiacetileno y etoxi-
acetileno; N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina;
di(alquilo inferior)clorofosfonatos, teniendo cada alquilo
inferior de uno a cuatro átomos de carbono; tricloroaceto-
nitrilo; trifluoro acetonitrilo y lo similar. Son agentes
25 de ciclización preferidos 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-
-diciclohexilcarbodiimida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil
carbodiimida, hidroclo-ruro. Especialmente preferida es la
1,3-diisopropilcarbodiimida.

La reacción de cierre del anillo es comúnmente
30 llevada a cabo en presencia de un solvente inerte a la reac-

1 ción tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano,
benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter etí-
lico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de
5 dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,
acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, agua y lo si-
milar. La reacción tiene lugar, en grado mayor o menor, en
una amplia gama de temperaturas; es decir desde aproximada-
mente -50°C (223°K) hasta temperaturas de 80°C (353°K) o su-
periores aún. Cuando se considera el margen óptimo de tempe-
10 raturas para llevar a cabo este paso de reacción, se debe
tener en consideración que la reacción proseguirá más rápi-
damente en el extremo superior del margen de temperatura
mencionado precedentemente, pero al mismo tiempo las tempe-
raturas superiores tienden a favorecer las reacciones secun-
15 darias indeseadas. Por estos motivos el margen de temper-
tura de aproximadamente 0°C (273°K) a 40°C (313°K) es pre-
ferido para el cierre del anillo de beta-lactama para obte-
ner al intermediario (IV).

Como se indica en el esquema II, la síntesis de
20 compuestos de fórmula (I) puede proseguir por trayectos al-
ternados con el compuesto (IV). Al proseguir entonces a pro-
veer el 6-amino-2,2-dimetil-6-(0,0-dimetilfosfono)penam (V),
el grupo protector 6 amino trifenilmetilo es removido por
tratamiento de dicho compuesto de fórmula (IV) con ácido y
25 una amplia variedad de reactivos ácidos y condiciones cono-
cidas en el arte para remoción del grupo trifenilmetilo pue-
den ponerse en práctica en este procedimiento. Por ejemplo,
es posible usar un ácido sulfónico, tal como el ácido meta-
nosulfónico, ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico; un
30 ácido hidrohálico anhidro, tal como el cloruro de hidrógeno

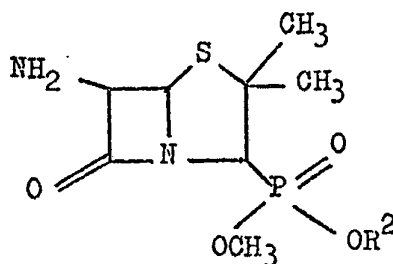
1 o el bromuro de hidrógeno, o un ácido alcanico, tal como
el ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, áci
do trifluoroacético y lo similar. La reacción es llevada a
5 cabo normalmente disolviendo el material de partida en un
solvente apropiado y agregando aproximadamente dos equiva-
lentes molares del reactivo ácido, a temperatura ambiente
o superior. La reacción se completa en aproximadamente una
hora, y el producto está presente en el medio de reacción
10 bajo la forma de la sal de adición de ácido correspondiente
al reactivo ácido usado. Se debe seleccionar un solvente
que disuelva al penam de partida, y los ejemplos de solven-
tes que se pueden usar son: éteres tal como el éter dietíli-
co, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarb
buros clorados, tal como el cloroformo, cloruro de metile-
15 no y 1,2-dicloroetano; cetonas alifáticas inferiores tal
como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; éste-
res, tal como el acetato de etilo y el acetato de butilo,
hidrocarburos, tal como hexano, ciclohexano y benceno; y
alcoholes inferiores, tal como metanol, etanol y butanol.
20 Aunque es común usar aproximadamente dos equivalentes mola-
res del ácido en este procedimiento, solamente es necesario
un equivalente molar cuando se lleva a cabo la reacción en
presencia de un equivalente molar de agua, o el ácido es
introducido como un monohidrato. No obstante, como compren-
25 derá quien sea experto en el arte, el producto de esta reac-
ción no se debe exponer a un exceso de ácido durante perio-
dos prolongados, dado que en este caso hay peligro de des-
truir el sistema beta-lactama. Una modalidad de operación
particularmente conveniente para este procedimiento es se-
30 leccionar un sistema ácido-solvente de modo tal que el ma-

1. material de partida sea soluble, pero del cual la sal de adición de ácido, generada durante la reacción, precipita al ser formada. Puede ser recuperada por filtración al final de la reacción. Cuando se usa la combinación de ácido p-toluensulfónico en acetona, con frecuencia se precipita la
5 sal p-toluensulfonato del producto.

Alternativamente, se puede usar el compuesto (IV) en un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VII), 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(O-metil-
10 fosfono)penam, y las sales de los mismos, que comprende el paso de hacer reaccionar dicho compuesto (IV) bajo condiciones apropiadas de hidrólisis o desalquilación. Dicho compuesto de fórmula (VII) se puede entonces hacer reaccionar bajo condiciones ácidas apropiadas para remover el grupo
15 protector trifenilmetil amino mediante uno de los procedimientos descritos precedentemente para obtener dicho compuesto (V), para dar el compuesto (VIII) o una sal del mismo.

Los compuestos de (V) y (VIII) están cada uno representado por la fórmula

20



---(X)

25

en la cual R^2 es hidrógeno o metilo.

30

Dichos compuestos de fórmula (X), o una sal de los mismos, se pueden acilar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el arte para acilar 6-APA, la sal carboxilato o los derivados funcionales tales como los ésteres

1 nico apropiado comúnmente usado es la de los haluros ácidos,
tal como los cloruros ácidos. En un procedimiento típico de
acilación, aproximadamente un equivalente molar de un clo-
5 ruro de ácido es agregado a una solución de dicho compues-
to de fórmula (X), o una sal del mismo, disuelto en un sol-
vente tal como un hidrocarburo clorado; por ejemplo, cloro-
formo o cloruro de metileno; un éter, por ejemplo, tetrahi-
drofurano o 1,2-dimetoxietano; un éster, por ejemplo, ace-
tato de etilo o acetato de butilo; una cetona alifática
10 inferior, por ejemplo, acetona o metil etil cetona; o una
amida terciaria, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N-me-
tilpirrolidona; a una temperatura dentro del margen de
aproximadamente -40°C hasta aproximadamente 30°C (233 a
 303°K), y preferiblemente desde aproximadamente -10°C has-
15 ta aproximadamente 10°C (263 a 283°K), optativamente en
presencia de un enlace de ácido, por ejemplo, trietilamina,
piridina o bicarbonato de sodio. La reacción se completa
dentro de un corto período, es decir, aproximadamente en
una hora, y el producto es aislado por técnicas bien conc-
20 cidas en el arte, teniendo total cuidado por la naturaleza
sensible de la mitad penam del producto. Por ejemplo, la
mezcla de reacción se hace evaporar hasta sequedad y se
agregan un solvente orgánico inmisible en agua y agua. En
aquellos casos en que el producto se precipita, se lo ex-
25 trae por filtración. Si el producto no se precipita, el pH
de la fase acuosa es ajustado a un valor apropiado y se ha-
ce evaporar la fase que contiene el producto. El producto
bruto así obtenido se puede purificar ulteriormente si se
lo desea. Cuando R^2 es hidrógeno, es conveniente emplear
30 una sal de amina terciaria, por ejemplo, la sal trietilami-

1 na, del compuesto de fórmula (X) en la cual R^2 es hidróge-
no. Un procedimiento alternativo útil para la acilación de
un compuesto de fórmula (X) con haluros ácidos comprende el
uso de un sistema solvente acuoso. En este procedimiento,
5 que se aproxima al procedimiento de Schotten-Baumann, el ha-
luro ácido es agregado a una solución del material de parti-
da en agua, o una mezcla de agua y otro solvente inerte, a
temperatura ambiente o ligeramente inferior, con el pH del
solvente mantenido dentro del margen de aproximadamente 6,0
10 hasta aproximadamente 9,0 antes, durante y después de la
adición. Al final de la reacción, el producto con frecuen-
cia se puede inducir a que precipite ajustando el pH. Alter-
nativamente, se puede extraer en un solvente inmiscible en
agua, que es luego evaporado hasta sequedad.

15 Otra clase de este tipo de agentes de acilación
orgánicos apropiados que se puede usar son los anhídridos
mixtos tales como los formados haciendo reaccionar el ácido
carboxílico que contiene el deseado grupo 6-acilo, o una
sal del mismo, con un cloroformato de alquilo inferior o
20 cloruro de pivaloilo. En el primer caso, por ejemplo, una
sal carboxilato del ácido carboxílico apropiado es tratada
con aproximadamente un equivalente molar de un cloroformato
de alquilo inferior en un solvente orgánico aprótico, iner-
te a la reacción, a una temperatura dentro del margen de
25 aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 20°C (253 a 273°K)
y preferiblemente a 0°C (273°K) aproximadamente. Las sales
adecuadas para este procedimiento son las sales de metales
alcalinos, tales como las sales de sodio y potasio, y las
sales aminas terciarias, tales como trietilamina, tributil-
30 amino, N-etilpiperidina, N,N-dimetilnilina, N-metilmorfoli

1 -na y piridina; y los solventes apropiados son, por ejemplo,
cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona,
tetrahidrofurano, dioxano y N,N-dimetilformamida. El anhí-
drido carboxílico-carbónico mixto así formado generalmente
5 se usa in situ para acilar dicho compuesto de fórmula (X).
Esto se lleva a cabo normalmente mezclando soluciones de 1
anhídrido mixto preformado y el compuesto de fórmula (X).
Cuando R^2 es hidrógeno, es particularmente conveniente em-
plear una sal amina terciaria, por ejemplo la sal trietila-
10 mina, del compuesto de fórmula (X). La acilación es lleva-
da a cabo normalmente a una temperatura dentro del margen
de aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 20°C (243 a
 293°K), y preferiblemente aproximadamente a los -10°C
(263°K) y en general se completa dentro de pocas horas. En
15 la mayoría de los casos, el anhídrido mixto y el compuesto
de fórmula (X) se ponen en contacto sustancialmente en re-
lación molar 1:1. El producto es usualmente aislado hacien-
do evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, y lue-
go agregando un solvente orgánico inmiscible en agua, y
20 agua. Mediante cuidadoso ajuste del pH, el producto a ve-
ces precipita. En otros casos las fases son separadas, y la
fase que contiene el producto es evaporada hasta sequedad.
El producto bruto así obtenido puede ser purificado ulte-
riormente si se lo desea.

25 Una variante adicional más es adecuada para la
acilación de compuestos de fórmula (X) y comprende poner
en contacto dicho compuesto de fórmula (X) con el ácido
carboxílico apropiado en presencia de determinados agentes
conocidos en el arte para formar enlaces péptidos. Tales
30 agentes incluyen las carbodiimidas, por ejemplo, diciclohe-

1 xilcarbodiimida y el hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilami
nopropil)carbodiimida, alcoxiacetilenos, por ejemplo meto-
xiacetileno y etoxiacetileno, y N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-
5 -dihidroquinolina. La reacción es llevada a cabo en un sol-
vente apropiado, es decir, uno que sirve para disolver los
reactivos, y no interactúa perjudicialmente con los mate-
riales de partida o el producto, por ejemplo acetonitrilo,
N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona.

Cuando se lleva a cabo la acilación con el com-
10 puesto (X) en el cual R^2 es hidrógeno, el sustituyente hi-
drógeno ubicado en R^2 puede ser reemplazado con éxito por
un sustituyente trialquilsililo. Dicho sustituyente trial-
quilsililo es luego removido y reemplazado por hidrógeno al
final de la acilación simplemente por breve exposición del
15 producto a un sistema solvente prático tal como agua o un
alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol. En virtud
de la pronta disponibilidad de los materiales de partida,
el grupo trimetilsililo es un miembro preferido. Se puede
introducir en el penam de partida de fórmula (X) en donde
20 R^2 es hidrógeno, por métodos bien conocidos en el arte,
tal como por ejemplo, el uso de trimetilclorosilano o N-tri-
metilsililacetamida, como lo estudian Birkofer y Ritter en
Angewandte Chemie (Edición internacional en inglés), 4,
417-418 y 426 (1965). Sin embargo, se deben elegir las con-
25 diciones que sean compatibles con el grupo beta-lactama del
núcleo penam. También son operativos los derivados silila-
dos formados por interacción de dicho compuesto de fórmula
(X) en el cual R^2 es hidrógeno con diclorodi(alquilo infe-
rior)silanos. El paso de sililación es llevado a cabo por
30 métodos conocidos en el arte (por ejemplo, patente alemana

1 No. 1.933.187). Después de la reacción de acilación, el grupo silylo es removido por tratamiento con un solvente práctico, tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol.

5 Además, en la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y (XII) en los cuales Q es carboxi y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo, el cloruro monoácido del precursor de ácido malónico 2-sustituído apropiado es un agente de acilación adecuado. La preparación y uso de los cloruros monoácidos mencionados se enseñan en la patente belga No. 788.928.

10

En la preparación de compuestos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (XII) en las cuales R¹ es fenilo y Q es sulfo, se obtiene un agente de acilación apropiado por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de amina terciaria del ácido 2-sulfo-2-fenilacético, por ejemplo la sal bis-trietilamina con un cloroformato de alquilo inferior tal como el cloroformato de etilo para obtener un anhídrido mixto del ácido carbónico-carboxílico (véase Nicolaus y otros, Ann. di Chim. (Roma), 53, 14 (1963). El anhídrido mixto es entonces reaccionado con un compuesto de fórmula (X) según lo descrito precedentemente.

15

20

En la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (XII) en los cuales Q es amino y aquellos donde R¹ es aminometilfenilo, dichos grupos amino y aminometilo presentes en el ácido carboxílico de partida deben ser protegidos antes de llevar a cabo la acilación. Un procedimiento de acilación particularmente valioso comprende el uso del hidrocloruro del cloruro de ácido del ácido precursor. Los hidrocloruros de cloruro de ácido se

25

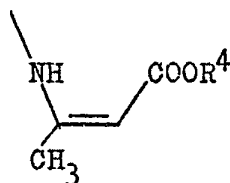
30

1 preparan, y la acilación es llevada a cabo mediante los métodos descritos en la patente estadounidense No. 3.140.282 para la preparación de hidrocloreuro del cloruro 2-amino-2-fenilacetílico y la acilación subsiguiente del ácido 6-amino-5 nopenicilánico.

Otro método para proporcionar compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (VI) y (XII) en la cual Q es amino y aquellos en los cuales R¹ es aminometilfenilo es proteger dicho grupo amino o aminometilo en el ácido carboxílico de 10 partida antes de la activación del grupo carboxi de dicho ácido. Una vez que el grupo amino está protegido, el grupo carboxi es activado y la acilación se lleva a cabo por uno de los métodos descritos precedentemente para obtener un compuesto intermedio de fórmula (XI), o una sal del mismo. 15 Al hacer reaccionar ulteriormente dicho compuesto de fórmula (XI) que contienen dicho grupo amino protegido o aminometilo protegido, se obtienen los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (XII). Los compuestos de las fórmulas (Ia) al reaccionar ulteriormente bajo condiciones de 20 hidrólisis o desalquilación apropiadas según se describen a continuación dan los correspondientes compuestos de fórmula (Ib). Los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y (XII) pueden, a su vez, ser convertidos a los correspondientes 3-fonopenams de fórmula (Ic) por métodos también descritos a 25 continuación.

Una amplia variedad de grupos protectores conocidos en el arte para la protección de grupos amino durante la síntesis péptida se pueden usar para proteger los grupos amino y aminometilo mencionados precedentemente. Véase, por 30 ejemplo, Schroder y Lubke, "The Peptides", Academic Press,

1 Nueva York, N. Y. Volumen I, 1965, pp. 3-51 y "Peptides",
editada por Zervas, Pergamon Press, Nueva York, N. Y.,
1966, pp. 3-118. Ejemplos de grupos amino protectores que
5 se pueden introducir son benciloxicarbonilo, p-nitrobenci-
loxycarbonilo, p-toluensulfonilo, tritilo, bencilo, diben-
cilo, bencilsulfonilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, for-
milo, o-nitrofenilsulfonilo, o-nitrofenoxiacetilo, y enami-
nas formadas por interacción del amino ácido de partida con
10 un compuesto 3-dicarbonilo. Los grupos que se ha comproba-
do son particularmente adecuados son el grupo benciloxicar-
bonilo, cuyo uso es enseñado por Doyle y otros, J. Chem.
Soc., 1440 (1962), y las enaminas formadas por interacción
del amino ácido de partida con un compuesto beta-dicarbo-
nilo según lo enseñan Dane y Dockner, Angewante Chemie (Edi-
15 ción internacional en inglés), 3, 439 (1964) y en Chemische
Berichte, 98, 789 (1965). Son ejemplos de compuestos beta-
dicarbonilo útiles los ésteres y amidas del ácido aceto-
acético. Son grupos protectores de amino preferidos aque-
llos obtenidos con los ésteres metílico y etílico del ácido
20 acetoacético que fácilmente reaccionan con dichos grupos
amino o aminometilo para dar enaminas de la fórmula



25 en la cual R⁴ es metilo o etilo. Los amino ácidos en los
que el grupo amino está protegido con la mitad enamina pre-
cedente pueden ser activados fácilmente conforme a lo des-
crito más arriba para proporcionar agentes de acilación
30 apropiados que reaccionan con compuestos de acuerdo con la

1 fórmula (X) o una sal de los mismos para obtener un com-
puesto de fórmula (XI). El grupo protector es subsiguiente-
mente removido bajo condiciones hidrolíticas suaves para
obtener compuestos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib),
5 (VI) y (XII).

Otros agentes de acilación orgánicos apropiados
ulteriores, útiles para obtener dichos compuestos de fórmu-
la (XI) son provistos por los ácidos alfa-azidocarboxílicos
y los ácidos 2-(azidometilfenil)acéticos, tales como el áci-
do 2-azido-2-fenilacético y el ácido 2-(2-azidometilfenil)-
10 acético. Cuando estos ácidos azido son activados como se
describió precedentemente y se hacen reaccionar con un
compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo, se obtienen
los intermediarios correspondientes de fórmula (XI) en los
15 cuales (R¹)' es fenilo y (Q)' es azido o donde (R¹)' es fe-
nilo sustituido por azidometilo y (Q)' es hidrógeno. Des-
pués de hacer reaccionar ulteriormente dichos compuestos de
fórmula (XI) que contienen dichos grupos azido o azidome-
tilo, como por ejemplo con hidrógeno en presencia de un ca-
20 talizador de metal noble, se obtienen los correspondientes
compuestos amino o aminometilo de las fórmulas (Ia), (Ib)
y (XII).

Quien sea experto en el arte apreciará que no to-
dos los agentes de acilación orgánicos apropiados estudia-
dos precedentemente son igualmente eficaces o convenientes
25 en todos los casos para la acilación de un compuesto de
fórmula (X). La eficacia relativa de una variante particu-
lar diferirá de acuerdo con un número de factores, tales
como, por ejemplo, la estructura precisa de dicho compuesto
de fórmula (X), la disponibilidad de los materiales de par-
30

1 - tida, la escala de la reacción y, en particular, la estruc-
tura y reactividad del grupo acilo que es introducido. En
la práctica, quien sea experto en el arte seleccionará la
variante más apropiada en cada caso, con toda considera-
5 ción para los factores pertinentes.

Los compuestos de penam de las fórmulas (Ia),
(IV), (V), (XIa) y (XV) que contienen el grupo -3-(O,O-dime-
tilfosfono) se ha comprobado que reaccionan para proporcio-
nar los correspondientes 3-(O-metilfosfono)penams de las
10 fórmulas (Ib); (VII), (VIII), (XIb) y (XVI), respectivamente.

Los métodos que se pueden emplear para obtener
los 3-(O-metilfosfono)penams deseados incluyen los métodos
de hidrólisis conocidos en el arte y diversos procedimien-
tos desalquilantes tales como los que utilizan las sales
15 haluro de metal alcalino como, por ejemplo, cloruro de so-
dio, bromuro de litio, bromuro de potasio, yoduro de sodio,
yoduro de litio y lo similar. Especialmente útiles son el
reactivo yoduro de litio (véase Fieser y otros, "Reagents
for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva
20 York, Vol. I, 1967, p. 615 y sig. y referencias citadas en
el mismo), y las reacciones con trimetilhalosilanos tales
como el trimetilclorosilano y el trimetilbromosilano, segui-
do por hidrólisis de los fosfonatos de sililo resultantes
según lo describe Rabinowitz, Journal of Organic Chemistry,
25 28, 2975 (1963); Baer y otros, Canadian Journal of Chemis-
try, 51, 104 (1973) y Paulsen y otros, Chemische Berichte,
108, 1732 (1975).

El procedimiento trimetilhalosilano-hidrólisis
es conocido en el arte para dar los compuestos de ácido
30 fosfónico correspondientes, y no se ha informado que de,

1 -por ejemplo, compuestos O-metilfosfeno. Así, sería de espe-
rar que se favorezca los -3-(fosfeno)penams. Este procedi-
miento también puede emplearse para convertir 3-(O-metil-
fosfeno)-penams o sus sales a los -3-(fosfeno)penams corres-
5 pondientes.

El uso del yoduro de litio reactivo es preferido para la conversión de compuestos de las fórmulas (Ia), (IV), (V), (XIa) y (XV) y sales de los mismos, a los correspondien-
tes 3-(O-metilfosfeno)penams de las fórmulas (Ib), (VII),
10 (VIII), (XIb) y (XVI), respectivamente, y las sales de los mismos. La reacción con el reactivo yoduro de litio prefe-
rido es llevada a cabo bajo condiciones anhidras en presen-
cia de un solvente orgánico. Los solventes que se pueden
usar incluyen, por ejemplo, piridina, las picolinas, tales
15 como la 2-metilpiridina, las lutidinas, tal como la 2,6-di-
metilpiridina, las colidinas, tal como la 2,4,6-trimetilpi-
ridina, N,N-dimetilformamida y lo similar. Para esta reac-
ción es preferida como solvente la piridina. La reacción
se puede llevar a cabo con resultados satisfactorios a
20 temperaturas dentro del margen de aproximadamente -30°C a
 100°C (243 a 373°K).

Para llevar a cabo la reacción precedente, se fa-
vorece un gran exceso del reactivo yoduro de litio, y el
uso de 4 moles de yoduro de litio por cada mol de 3-(O,O-
25 -dimetilfosfeno)penam produce resultados especialmente bue-
nos. Una vez que se ha permitido que la reacción prosiga
hasta completarse sustancialmente, se puede aislar el pro-
ducto deseado por diversos procedimientos que resultarán
obvios para los expertos en el arte, tal como, por ejemplo,
30 la remoción del grueso del solvente de reacción por evapo-

1 - ración bajo presión reducida, después de lo cual el residuo
se puede dividir entre agua y solvente inmiscible en agua
como el éter. El solvente es descargado y se repite el la-
vado con solvente, si es necesario, para remover los últi-
5 mos vestigios del solvente de reacción, por ejemplo, piri-
dina. Entonces se acidifica la fase acuosa para hacer pre-
cipitar el deseado -3-(O-metilfosfono)-penam que se puede
purificar ulteriormente.

El reactivo yoduro de litio también se puede
10 emplear para obtener -3-(fosfono)penams (Ic) de los corres-
pondientes 3-(O-metilfosfono)penams (Ib), (XII, R² = hidró-
geno). Para llevar a cabo esta reacción el hidrógeno ácido
presente en el -3-(O-metilfosfono)penam de partida se pue-
de proteger mediante una reacción con agente de sililación
15 en presencia de una amina terciaria y el resultante 3-(O-
-trimetilsilil-O-metilfosfono)penam sometido a la reacción
antes descrita con yoduro de litio para obtener un interme-
diario -3-(O-trimetilsililfosfono)penam. Este último inter-
mediario puede ser entonces hidrolizado para remover el gru-
20 po sililo y proporcionar 3-fosfono penam de fórmula (Ic).
Alternativamente, los últimos compuestos se pueden obtener
de manera similar haciendo reaccionar los -3-(O,O-dimetil-
fosfono)penams de las fórmulas (Ia) y (XII, R² = metilo)
con yoduro de litio y un agente de sililación en presencia
25 de una amina terciaria y subsiguiente tratamiento con agua.

De este modo, en el método preferido para obtener
compuestos de fórmula (Ic), los compuestos de fórmula (XXI)
en los cuales R² es hidrógeno o metilo se hacen reaccionar
con yoduro de litio y un agente de sililación en presencia
30 de una amina terciaria que sirve como agente ligante de áci-

1 do, y subsiguiente tratamiento con agua. La expresión "amina
terciaria" es ilustrada por cualquiera de los bien cono-
cidos compuestos tales como trietilamina, N-etilpiperidina,
N-etilmorfolina, N-etilpirrolidina, N,N-dimetilanilina,
5 piridina, las picolinas, lutidina, quinolina y la isoquino-
lina conocidas en el arte como capaces de formar sales ami-
na. Son aminas terciarias preferidas aquellas que también
pueden servir como solventes para la reacción. Una amina
terciaria especialmente preferida es la piridina por razo-
10 nes de economía y eficiencia. Por la expresión "agente de
sililación" se quiere significar cualquiera de los agentes
bien conocidos, como los estudiados en "Silylation of Orga-
nic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois,
y en la patente estadounidense No. 3.499.909, que pueden
15 reaccionar bajo condiciones anhidras con grupos de ácido
carboxílico y sulfónico para formar ésteres silílicos y con
aminas primarias y secundarias para formar aminas sililadas;
y dichos ésteres silílicos y aminas sililadas son capaces
de regenerar dichos ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos
20 y dichas aminas ante tratamiento con agua. Ejemplos de ta-
les agentes de sililación son los trialquilhalosilanos ta-
les como el trimetilclorosilano, trietilclorosilano, triprop-
ilbromosilano, tri-n-butilclorosilano, metildietilclorosi-
lano y dimetiletílclorosilano; y hexametildisilazano, dime-
25 tildiclorosilano, bromometildimetilclorosilano, fenildime-
tilbromosilano, bencilmetiletílclorosilano, feniletílmetyl-
clorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorosilano,
tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosilano,
N-etiltrietsililamina, hexaetildisilazano, trifenilsili-
30 lamina, tri-n-propilsililamina, tetraetildimetildisilazano,

1 tetrametildietildisilazano, tetrametildifenildisilazano,
hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilazano, etc., y mezclas
de éstos. El mismo efecto es producido por los hexaalquil-
ciclotrisilazanos u octaalquiloclotetrasilazanos.

5 Otros agentes de sililación apropiados son las si-
lilamidas y sililureidos, tales como una trialquilsililace-
tamida y una bis-trialquilsililacetamida tal como se revela
en la patente estadounidense No. 3.499.909. Sin embargo, se
prefieren los trialquiloclorosilanos inferiores y es especial-
10 mente preferido el trimetilclorosilano a causa de su fácil
disponibilidad, eficiencia y economía.

En la práctica del método preferido para preparar
compuestos de la fórmula (Ic), se favorece un gran exceso
de yoduro de litio y dicho agente de sililación en relación
15 con el material de partida de fórmula XII y 4 a 8 moles de
yoduro de litio y 3 a 8 moles de dicho agente de sililación
ofrecen resultados especialmente buenos. La cantidad de ami-
na terciaria, tal como la piridina debe estar en exceso del
agente de sililación y se favorecen de aproximadamente 4 a
20 20 moles o más por mol de compuesto (XII). Si bien la reac-
ción se puede llevar a cabo en una amplia gama de tempera-
turas para proveer los compuestos de fórmula (Ic), se pre-
fieren las temperaturas dentro del margen de aproximadamen-
te -30° a 100°C.

25 Cualquiera de las reacciones precedentes que em-
plean reactivo de yoduro de litio comúnmente llegan a comple-
tarse sustancialmente a temperatura ambiente dentro de pocas
horas. Por supuesto, se requerirá mucho más tiempo cuando se
emplea una temperatura en el extremo inferior del margen de
30 temperatura preferido y se requerirá menos tiempos en el ex-

1 -tremo superior de dicho margen de temperatura. Por ejemplo,
a -30°C (243°K) la reacción puede necesitar algunos días,
mientras que a 100°C (373°K) la reacción comúnmente estará
completa en pocos minutos.

5 En las reacciones mencionadas precedentemente que
comprenden yoduro de litio y un agente de silylación en pre
sencia de una amina terciaria, los compuestos de fórmula
(Ic) se obtienen por tratamiento subsiguiente de la mezcla
de reacción con agua. Dicho tratamiento con agua comúnmente
10 requiere solamente pocos minutos de exposición a un exceso
molar de agua y se obtienen resultados comparables cuando di
cha agua es ácida, alcalina o neutra. Generalmente es sufi
ciente, por ejemplo, exponer la mezcla de reacción al agua
durante la división entre agua y un solvente inmisible en
15 agua tal como cloroformo, dicloruro de metileno, acetato de
etilo y lo similar.

Los compuestos de fórmula (Ic) pueden ser aisla
dos ya sea en forma de -3-fosfonopenam libre o en forma de
una sal tal como la sal sódica, potásica o cálcica. Alter
20 nativamente, en aquellos casos en que hay un grupo amino en
lazado al sustituyente R^1 o Q de dicho compuesto de fórmula
(Ic), el producto se puede aislar en forma de una sal de
adición de ácido, como la sal hidrocioruro o sal hidrobromuro,
o como un switterica por precipitación en el punto
25 isoelectrico.

Las pruebas de resonancia magnética nuclear indi
can que la estereoquímica de los isómeros predominantes de
los compuestos de acuerdo con la invención es igual que la
de las penicilinas de producción natural tal como la bien
30 conocida Penicilina G, véase, por ejemplo, Manhas y Bose,

1 -"Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C and Analogs", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N. Y., 1969, pp. 26-35, y referencias citadas allí. Sin embargo, todos los isómeros de dichos compuestos de la invención se hallan dentro del alcance y dominio de la presente invención.

5 Una característica de los compuestos de las fórmulas (VII), (VIII) y (XIb) y la mayoría de los compuestos de la fórmula (I) es su capacidad de formar sales. En virtud de la naturaleza ácida de todos éstos, excepto los de fórmula (Ia), dichos compuestos tienen la capacidad de formar sales con agentes básicos, y estas sales, genéricamente denominadas sales "fosfonato" en la presente memoria se deben considerar dentro del alcance de la presente invención. Las sales se pueden preparar mediante técnicas convencionales, tales como poner en contacto los componentes ácidos y básicos, generalmente en relación 1:1 molar, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según corresponda. Son luego recuperados por filtración, por precipitación con un no solvente seguido por filtración, por evaporación del solvente o, en el caso de las soluciones acuosas, por liofilización, según corresponda. Los agentes básicos que se emplean convenientemente en la formación de sales pertenecen a los tipos orgánico e inorgánico e incluyen al amoníaco, aminas orgánicas, hidróxidos de metal alcalino, así como sus carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos, así como hidróxidos de metal alcalinotérreo, sus carbonatos, hidruros y alcóxidos. Son ejemplos representativos de tales bases las aminas primarias como la n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina y octilamina; aminas secundarias, tales como dietilamina, N-

1 metilanilina, morfolina, pirrolidina y piperidina; aminas
terciarias, tales como trietilamina, N,N-dimetilanilina,
N-etilpiperidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo(4,3,0)-
5 non-5-eno; hidróxidos, tales como hidróxido de sodio, hi-
dróxido de potasio, hidróxido de amonio e hidróxido de ba-
rio; alcóxidos, tales como etóxido de sodio y etóxido de
potasio; hidruros, tales como hidruro de calcio e hidruro
de sodio; carbonatos, tales como carbonato de potasio y car-
bonato de sodio; y bicarbonatos, tales como bicarbonato de
10 sodio y bicarbonato de potasio; 2-etilhexanoato de sodio y
2-etilhexanoato de potasio.

Además, cuando Q es seleccionado entre el grupo
carboxi y sulfo en cada uno de los compuestos de fórmulas
(I) y (XII) tienen la capacidad de formar las respectivas
15 sales carboxilato y sulfonato. Estas sales, que se pueden
preparar en exactamente igual manera y usando los mismos
agentes básicos, como se describió precedentemente para las
sales fosfonato, también se hallan dentro del alcance de
la presente invención. Evidentemente, determinados compues-
20 tos de fórmula I pueden formar mono-, di- y tri-sales. Al
considerar las di-sales y tri-sales, las mitades catiónicas
pueden ser iguales o diferentes.

Los intermediarios de las fórmulas II y III
también tienen la capacidad de formar sales carboxilato que
25 pueden ser útiles al aislarlas y purificarlas. Estas sales
también se pueden preparar del mismo modo y usando los mis-
mos agentes básicos que se describen precedentemente para
las sales fosfonato, y se hallan dentro del alcance y domi-
nio de la presente invención.

30 Los compuestos de las fórmulas (I) y (XII) que

1 contienen un grupo amino, y los intermediarios de fórmula
(X) tienen la capacidad de formar sales de adición de áci-
dos. Dichas sales de adición de ácido también se deben con-
siderar como hallándose dentro del alcance de la presente
5 invención. Son ejemplos de sales de adición de ácido que
resultan particularmente valiosas; las sales hidrocioruro,
hidrobromuro, fosfato, perclorato, citrato, tartrato, pa-
moato, glutarato, benzoato, sulfato, lactato, y arilsulfo-
nato.

10 Cuando el uso terapéutico en mamíferos se con-
templa para una sal de un compuesto de la presente inven-
ción, por supuesto es esencial usar una sal farmacéutica-
mente aceptable. No obstante, otras sales son útiles para
una variedad de otros fines; tales como, por ejemplo, ais-
15 lar y purificar compuestos individuales, cambiar las carac-
terísticas de solubilidad de un compuesto individual y para
interconvertir sales farmacéuticamente aceptables con sus
contrapartes no salinas.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéu-
20 ticamente aceptables de los mismos tienen actividad contra
una variedad de bacterias, especialmente las bacterias
grampositivas tales como Staphylococcus aureus, Streptococcus
pyogenes, Streptococcus equis y Streptococcus zoobacter.

Los compuestos son especialmente útiles como suplementos de
25 alimentación animal para promover el crecimiento. Para esta
finalidad uno o más de dichos compuestos se agrega a bajo
nivel a la dieta de animales sanos, tanto rumiantes como no
rumiantes, de manera que el animal reciba el producto duran-
te un tiempo prolongado a dosis diarias de aproximadamente
30 5 mg por kilogramo de peso corporal hasta aproximadamente

1 -500 mg por kilogramo de peso corporal. No obstante, en ge-
neral, se comprobará que una dosis dentro del margen de
aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal hasta
aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal será
5 suficiente. Cuando se emplea de esta manera, especialmente
durante un lapso importante del período de crecimiento ac-
tivo de los animales, se produce una aceleración en la ta-
sa de crecimiento y una mejor eficiencia alimenticia (la
cantidad de kilogramos de alimento necesaria para producir
10 un kilogramo de aumento de peso). Incluidos en estas dos
clases de animales están las aves de corral tales como po-
llos, pavos y patos; ganado bovino, ovino, perros, gatos,
porcinos, ratas, ratones, equinos, caprinos, mulas, conejos,
armiño, etc. Los efectos benéficos en la tasa de crecimien-
15 to y eficiencia alimenticia se hallan por encima de lo que
se obtiene normalmente cuando se dan dietas nutritivas com-
pletas que contienen todos los principios nutritivos, vita-
minas, minerales y otros factores que se saben son requeri-
dos para un máximo de crecimiento sano de tales animales.
20 Los animales así alcanzan más pronto y con menos alimento
el tamaño para su comercialización.

Cuando se usan para tales fines, estos novedosos
compuestos son administrados por vía oral. Los métodos pre-
feridos de administración son por mezcla con alimentos para
25 animales, la preparación de concentrados alimenticios y su-
plementos y soluciones o suspensiones diluidas, por ejemplo,
una solución al 0,2 por ciento, con el fin de ser bebida.

En algunos casos, el grado de respuesta puede va-
riar con respecto al sexo de los animales. Dichos compuestos
30 y las sales de fórmula I pueden, por supuesto, ser adminis-

1 -trados en un componente de la alimentación o se pueden mez-
clar uniformemente en todo un alimento mezclado; alternati-
vamente, como se observó precedentemente, pueden ser admi-
nistrados en una cantidad equivalente por medio de la ración
5 de agua del animal. Se debe observar que en los alimentos
nutricionalmente balanceados puede ser útil una variedad
de componentes del alimento. Se puede preparar cualquier
composición de alimentación animal que comprenda el balan-
ce nutricional habitual de alimentos energéticos, protei-
10 nas, minerales y vitaminas junto con uno o más de dichos
compuestos y sales de fórmula I. Algunos de los diversos
componentes son comúnmente granos tales como grano molido
y subproductos de granos; sustancias proteicas animales, co-
mo la carne y pescado y sus subproductos; mezclas vitamíná-
15 ceas, por ejemplo mezclas de vitaminas A y D, suplementos
de riboflavina y otros complejos de vitamina B; y harina
de huesos, piedra caliza y otros compuestos inorgánicos pa-
ra la provisión de minerales.

Las proporciones relativas de los compuestos pre-
20 sentes en alimentos y concentrados de alimentos puede va-
riar en algo, dependiendo del compuesto, el alimento con
el cual se emplean y el consumo según el animal. Estas sus-
tancias son ventajosamente combinadas en tales proporciones
relativas con portadores comestibles como para proporcio-
25 nar pre-mezclas y concentrados que se puedan mezclar fácil-
mente con alimentos nutricionalmente balanceados convencio-
nales o que se puedan consumir por sí mismos como un coad-
yuvante para alimentaciones normales.

En la preparación de concentrados se pueden emplear
30 una amplia variedad de portadores, incluso los siguientes:

1 -harina de aceite de poroto de soja, harina de gluten, de
maíz, harina de aceite de semilla de algodón, harina de se-
milla de girasol, harina de aceite de lino, harina de maíz
piedra caliza y harina de marlos. El portador facilita la
5 distribución uniforme de los materiales activos en el ali-
mento terminado con el cual se mezcla el concentrado. El
concentrado puede tener un recubrimiento superficial, si se
lo desea, con diversos materiales proteínicos ó ceras co-
mestibles, si se desea, tales como la zeína, gelatina, cera
10 microcristalina y lo similar para proporcionar una película
protectora que sella a los ingredientes activos en su inte-
rior. Se observará que las proporciones de la preparación
de la droga en tales concentrados pueden variar ampliamente
dado que la cantidad de materiales activos en el alimento
15 terminado pueden ser ajustados mezclando la proporción ade-
cuada de concentrado con el alimento para obtener el grado
de suplementación deseado. En la preparación de concentra-
dos muy potentes, es decir, premezclas, apropiadas para mez-
clarlas por los fabricantes de alimentos para producir ali-
20 mentos terminados o concentrados de menor potencia, el con-
tenido de droga puede oscilar desde alrededor de 0,5 g has-
ta 50 g. por libra (454 gramos) de concentrado. Los concen-
trados de gran potencia pueden ser mezclados por el elabora-
dor de alimentos con portadores proteínicos, tales como la
25 harina de poroto de soja, para producir suplementos con-
centrados que son apropiados para alimentar directamente a
los animales con ellos. La proporción de la droga en estos
suplementos puede variar desde 0,2 a 10 gramos por libra
(454 gramos) de suplemento. Un concentrado particularmente
30 útil es proporcionado mezclando 5 g de droga con 454 gramos

1 de piedra caliza o la misma cantidad de piedra caliza-harina de soja (1,1). Otros suplementos dietéticos, tales como vitaminas, minerales, etc. se pueden agregar a los concentrados en circunstancias apropiadas.

5 Los concentrados descritos se pueden también agregar a los alimentos para animales a fin de producir un alimento terminado nutricionalmente balanceado que contiene desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1000 g de los compuestos por tonelada de alimento terminado. En el 10 caso de los rumiantes, el alimento terminado debe contener proteína, grasas, fibras, carbohidratos, vitaminas y minerales, cada cosa en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales del animal para el cual está destinado el alimento. La mayor parte de estas sustancias están 15 presentes en los materiales alimentarios de producción natural, tal como el heno o harina de alfalfa, maíz quebrado, avena entera, harina de soja, silaje de maíz, marlos molidos, afrecho de trigo y melaza seca. Con frecuencia se agregan harina de huesos, piedra caliza, sal yodada y oligo- 20 elementos para suministrar los minerales necesarios y urea para proveer nitrógeno adicional.

Como es bien sabido por quienes son expertos en el arte, los tipos de dietas son extremadamente variables dependiendo de la finalidad, tipo de establecimiento de en- 25 gorde, especie, etc. Las dietas para diversas finalidades están enumeradas por Morrison en el Apéndice de "Feeds and Feeding" (Alimentos y alimentación), The Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1959.

30 En el caso de animales no rumiantes, tales como los cerdos, un alimento apropiado puede contener desde apro

1 aproximadamente 50 a 80 por ciento de granos, del 3 al 10 por
 ciento de proteína animal, del 5 al 30 por ciento de pro-
 teína vegetal, del 2 al 4 por ciento de minerales, junto
 con fuentes vitamínicas suplementarias.

5 Las actividades in vitro son determinadas bajo
 condiciones anaeróbicas de la siguiente manera:

Se mezclan disoluciones seriadas dobles de los
 compuestos con infusión de agar-agar de cerebro-corazón de-
 rretido en cajas de Petri y se deja solidificar.

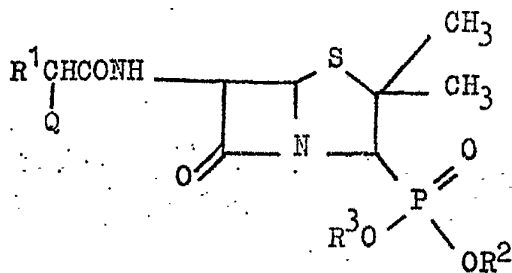
10 Las células bacterianas (aproximadamente 10^5 - 10^6
 células) son colocadas sobre la placa de agar-agar con un
 dispositivo de repetición de Steers. Las placas son incuba-
 das a 37°C (310°K) en condiciones anaeróbicas logradas me-
 diante un Gas Pak (BBL, Cockeysville, Ind.). La M.I.C.
 15 (concentración inhibitoria mínima) es tomada como la concen-
 tración más baja de la droga que inhibe completamente la
 proliferación bacteriana.

Las actividades in vitro de las sales sódicas de
 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosono)penam y
 20 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dietil-3-fosfonopenam contra las
 especies de Streptococcus y Staphylococcus mencionadas pre-
 cedentemente son resumidas a continuación en la tabla I.

TABLA I

DATOS ANTIBACTERIANOS IN VITRO

25 MIC (mcg/ml) de compuestos de fórmula (I)



30

17028

Pba.					Streptococcus pyogen. equi zoo.				
Nº	R ¹	G	R ²	R ³	01A005	01A006	020203	021001	02H001
1	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	200	200	200
2	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	200	200	200
3	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	3,1	---	200
Nº	R ¹	Q	R ²	R ³	01A005	01A006	020203	021001	02H001
1	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	200	200	200
2	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	100	100	100
3	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	50	---	200

Algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen la capacidad de formar solvatos (es decir, hidratos) y todos esos solvatos se deben considerar dentro del alcance y dominio de la presente invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con la finalidad de una ulterior ilustración. Excepto cuando se lo indique, los espectros infrarrojos (IR) son medidos como discos de bromuro de potasio (discos KBr) y las bandas de absorción diagnóstica son informadas en números de onda (cm⁻¹). Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-rmn) son medidos a 60 MHz para soluciones en deuterocloroformo (CDCl₃) perdeutero dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) u óxido de deuterio (D₂O), y las posiciones pico son expresadas en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano o 2,2-dimetil-2-silapentan-5-sulfonato sódico. Se usan las siguientes abreviaturas para las formas de pico: s, singulete; d, doblete; t, triplete, q, cuartete; m, multiplete.

Ejemplo 1

Acido 6-(trifenilmetilamino penicilánico)

1 A una suspensión agitada de 54 g (0,25 mol) de
ácido 6-aminopenicilánico y 70 ml (0,50 mol) de trietilami-
na en 500 ml de cloroformo (libre de etanol) a temperatura
ambiente, se agregaron 70 g (0,25 mol) de clorotrifetilme-
5 tano en porciones durante un período de algunos minutos. Se
continúa agitando durante dos días. Los componentes voláti-
les fueron evaporados bajo presión reducida, y el residuo
espumoso fué tomado en 400 ml de agua. La mezcla acuosa
fué lavada dos veces con porciones de 300 ml de éter dietí-
10 lico, y luego llevada hasta pH 4,0 mediante la adición con-
trolada de ácido clorhídrico 4N. Se extrajo la materia orgá-
nica con dos porciones de 300 ml de éter dietílico. Los ex-
tractos fueron combinados, lavados dos veces con porciones
de 200 ml de agua, una vez con 200 ml de una solución acuo-
15 sa saturada de cloruro de sodio, y secados sobre sulfato de
sodio anhidro. La evaporación del solvente da ácido 6-(tri-
fenilmetilamino)penicilánico bajo la forma de una espuma
amarilla; rendimiento 95 g (83%) $^1\text{H-rmn}$ (CDCl_3) ppm (Δ):
1,4 (s, 3, alfa- CH_3), 1,6 (s, 3, beta- CH_3), 4,4 (m, 3, c-3, C-5,
20 C-6 protones), 7,4 (m, 15, C_6H_5).

Ejemplo 2

6-trifenilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam

25 Una solución de 46 g (0,10 mol) de ácido 6-(tri-
fenilmetilamino)penicilánico y 425 ml de benceno fué calen-
tada bajo reflujo en un aparato que incluye una trampa de
humedad Dean-Stark. Cuando ya no se recolectó agua en la
trampa, se permitió que pasara una corriente de nitrógeno
seco por la solución mientras se enfriaba a temperatura
30 ambiente. Se agregó en una porción tetraacetato de plomo-

1 --ácido acético al 10% (64 g, 0,13 mol), la mezcla se agitó
bajo nitrógeno durante 15 horas, y luego se filtró a través
de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite). El fil-
trado fué lavado por dos veces con porciones de 300 ml de
5 carbonato ácido de sodio acuoso semisaturado, dos veces con
agua, y secado sobre sulfato de sodio anhidro. La evapora-
ción de los componentes volátiles dió 15 g de una espuma
color castaño. Este residuo fué sometido a cromatografía
a través de una columna que contenía 350 g de gel de síli-
10 ce. La elución de la columna con cloroformo dió algo de ma-
terial indeseado inicial, pero esto fué seguido por fraccio-
nes que contenían 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-aceto-
xipenam. La evaporación de estas fracciones combinadas dió
material que tenía aproximadamente el 65% de pureza; rendi-
15 miento 11 g (15%); $^1\text{H-rmn}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,3 (s, 3,
alfa- CH_3), 1,5 (s, 3, beta- CH_3), 2,0 (s, 3, COCH_3), 3,3
(d, 1, NH), 4,4 (m, 2, C-5 protones C-7), 6,2 (s, 1, O-3),
7,4 (m, 15, C_6H_5). El producto puede ser cristalizado a
partir de una mezcla de éter-etanol.

20 Cuando se lleva a cabo la reacción precedente,
pero usando como solvente N,N-dimetilformamida en lugar de
benceno y con la correspondiente modificación del procedi-
miento de aislación precedente, se obtiene el compuesto del
título. Cuando la reacción es llevada a cabo a 80°C (353°K)
25 durante 15 minutos usando benceno como solvente, o a -30°C
(243°K) durante 120 horas en diclorometano, también se ob-
tiene el compuesto del título.

30 Con un equivalente de piridina (basado en el áci-
do 6-(trifenilmetilamino)penicilánico empleado en los pro-
cedimientos precedentes, de igual modo se obtiene el compues

1 to del título.

Ejemplo 3

5 Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético

Una solución de 6,37 g (0,0135 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam, 65 ml de tetrahydrofurano, 13,5 ml de agua y 13,5 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N fué agitada a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción fué concentrada bajo presión reducida hasta aproximadamente un tercio del volumen original, y el concentrado acuoso fué lavado tres veces con porciones de 50 ml de éter dietílico. La precipitación se produjo durante el proceso de lavado. Después de dejar en reposo la mezcla a 0°C (273°K) durante 30 minutos, los sólidos fueron removidos por filtración y lavados una vez con una pequeña porción de agua helada y dos veces con porciones de 20 ml de éter dietílico. La sal sódica cristalina así obtenida fué disuelta en una mezcla agitada de 30 ml de agua y 50 ml de diclorometano y el pH ajustado a 4,0. La fase orgánica fué separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporada bajo presión reducida para dar cristales casi incoloros del compuesto del título; rendimiento 3,45 g (59%); pf. 180-182°C; ¹Hrmm (CDCl₃) ppm (delta):

25 1,42 (s, 3, CH₃) 1,52 (s, 3, CH₃) 3,96 (d, J_{5,6}=5 cps, 1, C-6)*, 5,93 (q, J_{3,5}=2,7, J_{5,6}=5, 1, C-5)*, 6,98 (d, J=2,7, 1, C-3)*, 7,36 (m, 15, H₅).

Cuando la reacción precedente es repetida pero usando acetona como co-solvente en lugar de tetrahydrofurano y a una temperatura de 0°C (273°K) durante 20 horas, se

30

1 - obtiene de igual modo el compuesto del título.

De manera similar, cuando la reacción es llevada a cabo a 100°C (373°K) durante una hora usando 2-metoximetanol (Cellosolve metílico) como co-solvente, se obtiene el compuesto del título.

En los datos de radiación magnética nuclear el asterisco (*) significa numeración de penam.

Ejemplo 4

10 Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético por vía del 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxi-penam

A. 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxi-penam

15 A una solución de 1,7 g (0,0036 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam en 10 ml de tetrahidrofurano se agregó 2,0 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y la mezcla resultante fué agitada rápidamente durante 30 minutos a 25°C (298°K). Entonces se agregó éter

20 etílico (50 ml) con agitación y las capas se dejaron separar. La capa acuosa fué descartada y la capa orgánica fué lavada tres veces con porciones de 2 ml de agua, una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada in vacuo para

25 obtener 1,6 g de espuma semisólida. La espuma fué disuelta en 3 ml de cloroformo y cromatografiada en 40 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo. Se recolectaron setenta fracciones, de 5 ml cada una. Las fracciones 5 a 50 se comprobó que contenían material de partida y las fracciones

30 53 a 70 se comprobó que contenían solamente un compuesto,

1 más polar que el material de partida sobre cromatografía en capa delgada. Las fracciones 53 a 70 fueron combinadas y evaporadas in vacuo para obtener 250 mg de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxi-penam.

5 $^1\text{H-rmn}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,40 (s, 3, CH_3), 1,44 (s, 3, CH_3), 3,23 (d, 1, NH), 4,3 (m, 2, C-5 y C-6), 5,13 (s, 1, C-3), 7,17-7,66 (m, 15, C_6H_5).

10 B. Sal sódica del ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético

A una solución de 210 mg (0,49 milimoles) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxi-penam en un mililitro de tetrahidrofurano se agregó 0,25 ml de solución de hidróxido de sodio 2N. La mezcla resultante fué agitada a 15 temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se agregaron 5 ml de éter y 0,3 ml de óxido de deuterio. La capa inferior acuosa fué removida y concentrada in vacuo para obtener un residuo cristalino. A éste fué agregado 0,5 ml de D_2O seguido por una gota de ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 7 aproximadamente. La mezcla resultante fué agitada durante varios minutos después de lo cual se dejó asentar el material sólido y el líquido fué extraído con una micropipeta. Los cristales resultantes fueron secados in vacuo, luego disueltos en perdeutero-dimetilsulfóxido. El espectro $^1\text{H-rmn}$ fué idéntico al de una muestra auténtica de la sal sódica del ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético. $^1\text{H-rmn}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm (delta) 1,22 (s, 3, CH_3), 1,32 (s, 3, CH_3), 3,45 (d, 1, C-6*), 4,68 (m, 1, C-5*), 6,68 (d, 1, C-3*), 7,07-7,48 (m, 15, C_6H_5). * numeración penam.

25
30

1 Ejemplo 5

Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosfono)-tiazolidin-2-acético

5 Una solución de 6,49 g (0,0151 mol) de ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético y 33 ml de fosfito de dimetilo fué calentada a 50°C (323°K) durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción fué tomada en 300 ml de acetato de etilo y lavada cuatro veces con porciones de 700 ml de agua.

10 La fase orgánica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada, y evaporada bajo presión reducida para dar el producto en bruto bajo la forma de una espuma; rendimiento 7,2 g (88%); ¹H-rmn (CDCl₃) ppm (delta): 1,40 (s, 3, CH₃), 1,48 (s, 3, CH₃), 3,0 (d, j=17, 1, C-3)*, 3,64 (d, J=11,2,6.

15 OCH₃), otros.

Cuando el procedimiento anterior es llevado a cabo a 80°C durante 6 horas se obtiene de manera similar el compuesto del título.

20 También se obtiene el compuesto del título cuando los reactivos precedentes disueltos en 50 ml de cloroformo son mantenidos a 25°C (298°K) durante diez días, después de lo cual la mezcla de reacción es lavada con agua y el producto aislado en la forma descrita.

* numeración penam.

25 Ejemplo 6

6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

30 A. A una solución enfriada en baño de hielo y agitada de 7,2 g (0,0133 mol) de ácido alfa-trimetilamino-

1 --5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosfono)tiazolidin-2-acético y
95 ml de dicloro metano, se agregó una solución de 1,68 g
(0,0133 mol) de 1,3-diisopropilcarbodiimida en 10 ml de di-
clorometano por gotas durante un período de 10 minutos. La
5 solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambien-
te durante dos días; los componentes volátiles fueron enton-
ces evaporados bajo presión reducida, y se agregaron 20 ml
de éter dietílico al residuo. El precipitado incoloro re-
sultante fué filtrado y lavado con 5 ml de éter dietílico.
10 Los filtrados combinados fueron evaporados para dar 7,3 g.
de una espuma que fué entonces sometida a cromatografía en
una columna que contenía 220 g de gel de sílice. Al eluir
la columna con una mezcla 1:1 de diclorometano-cloroformo,
se obtuvo el compuesto del título después de descartar algo
15 de material inicial indeseado, rendimiento 5,4 g (bruto);
IR (KBr) cm^{-1} : 1022, 1063, 1183, (P-O-C); 1250 (P=O); 1785
(beta-lactama); otros. $^1\text{H-rmn}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,57 (s,
3 alfa- CH_3), 1,60 (s, 3, beta- CH_3), 3,08 (d, 1, NH), 3,74
(d, $J = 11,3, \text{OCH}_3$), 3,77 (d, $J = 11,3 \text{ OCH}_3$), 3,89 (d, $J = 11,2,$
20 1, C-3), 4,47 (m, 2, C-5 C-6), 7,17-7,63 (m, 15, C_6H_5).

B. Cuando la reacción precedente es llevada a ca-
bo a 0°C (273°K) durante 120 horas, igualmente se obtiene
el compuesto del título.

C. Cuando se repite el procedimiento del ejemplo
25 6A pero usando tolueno como solvente en lugar de diclorome-
tano y llevando a cabo la reacción a 80°C (353°K), se obtie-
ne igualmente el compuesto del título.

D. Cuando el procedimiento del ejemplo 6A es mo-
dificado usando 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimeti-
30 laminopropil)-3-etilcarbodiimida en lugar de 1,3-diisopro-

1 pilcarbodiimida, igualmente se obtiene 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam.

Ejemplo 7

5 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam

Una solución de 823 mg (1,58 milimoles) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam en 7 ml de piridina seca fué agitada bajo una corriente de nitrógeno durante alrededor de cinco minutos, luego se agregaron 845 mg (6,3 milimoles) de yoduro de litio anhidro y la mezcla se calentó a 40°C (313°K) durante 45 minutos. Se agregó un volumen igual de cloroformo y la mezcla fué evaporada hasta sequedad in vacuo. El residuo fué tomado en acetato de etilo y evaporado nuevamente hasta sequedad. El residuo entonces fué tomado en agua, ajustado hasta pH 9,0 y extraído con éter etílico. La fase acuosa fué ajustada a pH 2,5 y extraída con mezcla 3:1 de acetato de etilo/éter etílico. Los extractos fueron lavados en contracorriente con agua, secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados hasta sequedad para obtener 293 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. H-rmn (CDCl₃) ppm (delta): 1,42 (s, 3, CH₃), 1,47 (s, 3, CH₃), 3,57 (d, J = 11,03, CH₃), 3,73 (d, J = 12, 1, C-3), 4,18 (d, 1, J = 4, C-5), 4,32 (m, 1, C-6), 7,12-7,70 (m, 15, C₆H₅), IR (película, sobre sal de piridina 1770 cm⁻¹ (beta-lactama).

25 Cuando el procedimiento precedente es repetido, pero la reacción es llevada a cabo a -30°C (243°K) durante 48 horas o a 100°C (373°K) durante 15 minutos, se obtiene de modo similar el compuesto del título.

Ejemplo 8

p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

A una suspensión agitada de 4,72 g (0,010 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 50 ml de acetona seca se agregaron 1,90 g (0,010 mol) de monohidrato del ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente. Los sólidos se disolvieron lentamente para dar una solución clara. Después de agitar durante alrededor de 15 minutos el producto comenzó a precipitar. Después de agitar durante alrededor de una hora el producto fué removido por filtración y lavado con acetona. $^1\text{H-rmn}$ (DMSO - d_6) ppm (delta) 1,62 (s, 3, CH_3), 1,70, (s, 3, CH_3), 3,62 (d, $J=11,3$, OCH_3), 3,88 (d, $J=11,1$, C-3), 5,05 (m, 1, C-6), 5,37 (d, $J=4$, 1, C-5), IR (Nujol): 1765 cm^{-1} (beta-lactama).

Ejemplo 9

6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Se disuelven dos gramos de la sal p-toluensulfonato preparada mediante el precedente procedimiento en 10 ml de agua. El pH es luego ajustado a 3,5 y la solución resultante es concentrada en vacuo hasta aproximadamente 5 ml. El compuesto del título es aislado mediante cromatografía en Sephadex LH-20, eluyendo con agua.

Sephadex LH-20 es un producto de Pharmacia Fina Chemicals Co.. Es un gel de dextrano reticulado que separa moléculas de acuerdo con su tamaño y forma; véase B. Gelotte y J. Porath en "Chromatography", E.E. Heftmann, Ed., Reinhold Publishing Co., Nueva York, N. Y., 1967, p. 343.

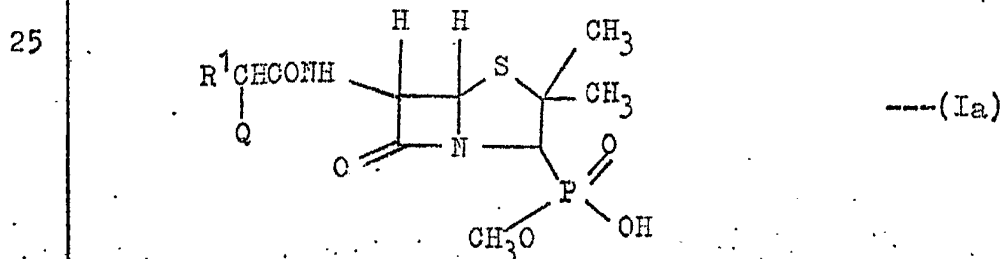
1 Ejemplo 10

6--(2-fenilacetanido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfo-
no)penam

5 Una suspensión agitada de 532 mg (0,002 mol) de
6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 10 ml de
agua es enfriada hasta 0°C (273°K) y el pH es entonces ajus-
tado a 8,0 usando hidróxido de sodio 1N. A esta solución
se agrega luego 0,27 ml (3,10 mg. 0,002 mol) de cloruro de
10 fenilacetilo, en porciones, manteniéndose, el pH de la so-
lución entre 7 y 8 durante el agregado, usando hidróxido
de sodio 1N. La solución es agitada por 30 minutos adicio-
nales a 0°C (273°K) y con pH 7. Es concentrada in vacuo
hasta un volumen reducido y el compuesto del título es pu-
rificado por cromatografía en Sephadex LH-20, eluyendo con
15 agua.

Ejemplo 11

Por medio de procedimientos análogos al descrito
en el ejemplo 10, pero empleando el cloruro de ácido apro-
20 piado en lugar de cloruro de fenilacetilo en cada caso se
obtienen de modo similar los siguientes compuestos de fór-
mula (Ia)



30

17028

	<u>R¹</u>	<u>Q</u>
1	C ₆ H ₅ O	H
	2-tienilo	H
	3-tienilo	H

5

Ejemplo 12

6-(D-2-azido-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam

Una solución de 1,77 g (0,01 mol) de ácido D-2-
10 -azido-2-fenilacético (preparado según el método de la pa-
tente de Estados Unidos de América No. 3.772.364) y 5 ml
de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante
una hora. La solución de reacción es evaporada bajo presión
reducida para suministrar un residuo de cloruro de D-2-azi-
15 do-2-fenilacetilo que es luego disuelto en 10 ml de diclo-
rometano y es agregado durante 5 minutos a una solución agi-
tada y enfriada en baño de hielo de 2,66 g (0,01 mol) de
6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam, 2,02 g (0,02
20 mol) de trietilamina y 50 ml de diclorometano. Después de
30 minutos la reacción se deja calentar hasta temperatura
ambiente. Después de otras 3 horas, se hacen evaporar los
componentes más volátiles de la solución bajo presión redu-
cida y el residuo es tomado en 50 ml de agua. La solución
acuosa es lavada por dos veces con 25 ml de acetato de eti-
25 lo cada vez, y es luego ajustada a pH 2,5 por el agregado
cuidadoso de ácido clorhídrico 6N. La mezcla turbia resul-
tante es extraída por dos veces con porciones de 30 ml de
acetero de etilo. Después de haber sido secada sobre sulfato
de sodio anhidro se filtran los extractos combinados y
30 el solvente se hace evaporar bajo presión reducida para ob

1 tener el compuesto del título.

Ejemplo 13

5 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam

El compuesto del título es preparado a partir de
6-(D-2-azido-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfo-
no)penam por procedimientos de hidrogenación catalítica
análogos a los descritos por Ekston y otros, Acta Chemica
10 Scandinavica, 19, 281 (1965); véanse también patente esta-
dounidense No. 3.385.847.

Ejemplo 14

15 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam

Una suspensión agitada de 266 mg (0,001 mol) de
6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 5 ml de agua
es enfriada a 0-5°C (273-278°K) en un baño de hielo. El pH
es entonces ajustado a 7,0 usando una solución diluída de
20 hidróxido de sodio. En este punto se agregan en porciones
de 310 mg (0,0015 mol) de hidrocloruro del cloruro de D-am-
no-2-fenilacetilo (Hardcastle y otros, Journal of Organic
Chemistry, 31, 897 (1966) durante 15 minutos a 0-5°C (273-
-278°K), y manteniendo el pH entre 6 y 7 mediante el agre-
25 gado de hidróxido de sodio diluído. Al finalizar el agrega-
do, la mezcla de reacción es agitada durante otros 15 minu-
tos y luego filtrada. El pH del filtrado es ajustado a 4,4
con ácido clorhídrico diluído, y la solución es guardada
durante la noche en el refrigerador. La mezcla es entonces
30 filtrada, y el filtrado es colocado en una columna de 25 g

1 de Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals, Inc.) prepara-
do con agua. La columna es eluida con agua, tomando fraccio-
nes, y la composición de cada fracción es analizada por cro-
matografía en capa delgada. Las fracciones que contienen
5 el producto puro son combinadas y evaporadas bajo alto va-
cío hasta un volumen de aproximadamente 1 ml. Una vez que
esta solución se ha asentado durante algunos días, cristali-
za el 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metil-
fosfono)penam. Se lo filtra, lavándolo brevemente con agua
10 y se lo seca.

Ejemplo 15

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
-metilfosfono)penam

15 A una solución agitada de 2,38 ml (2,71 g, 0,025
mol) de cloroferrato de etilo en 60 ml de acetona, se agre-
gan 2,5 ml de una solución al 3% de N-metilmorfolina en ace-
tona. La solución resultante es enfriada hasta -40°C (233°K),
y luego se agregan 7,52 g (0,028 mol) de D-2-(1-metoxicar-
20 bonil-1-propen-2-il-amino)-2-fenilacetato de sodio. La tem-
peratura es ajustada a -20°C (253°K) y se continúa agitan-
do durante 30 minutos. La solución es vuelta a enfriar a
-40°C, y se agrega una solución enfriada con hielo, prepara-
da suspendiendo 6,55 g (0,025 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-
25 -3-(O-metilfosfono)penam en 25 ml de agua y se ajusta luego
a pH 7,0. La solución resultante es agitada durante 30 mi-
nutos sin ulterior enfriamiento, y luego se extrae la ace-
tona por evaporación bajo presión reducida. El residuo
acuoso es agregado a un volumen igual de tetrahidrofurano,
30 y luego, a 5°C (278°K), se ajusta el pH a 1,5 con ácido

1 - clorhídrico diluido. La mezcla es mantenida a esta tempe-
ratura y pH durante 30 minutos, y luego el tetrahidrofura-
no es removido por evaporación bajo presión reducida. El
residuo acuoso es lavado una vez con acetato de etilo y una
5 vez con éter; las lavadas se descartan. El pH de la fase
acuosa restante es elevado a 4,5 y el producto es aislado
por cromatografía en Sephadex LH-20.

El D-2-(1-metoxicarbonil-1-propen-2-alamino)-2-
-fenilacetato de sodio es preparado a partir de acetoaceta
10 to de metilo y ácido D-2-amino-2-fenilacético por un pro-
cedimiento análogo al usado por Long y otros (Journal of
the Chemical Society (London), Part C, 1920 (1971) para la
preparación del compuesto p-hidroxifenilo correspondiente.

Cuando se repite el procedimiento precedente, pe
15 ro usando una cantidad equimolar de D-2-(1-etoxicarbonil-
-propen-2-ilamino)-2-fenilacetato de sodio en lugar del
D-(1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-fenilacetato de
sodio, los resultados son sustancialmente sin cambios.

20 Ejemplo 16

6-[D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-2,2-
-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una solución agitada de 0,19 ml (2,17 mg, 0,002
mol) de cloroformato de etilo en 15 ml de acetona seca, en
25 friada a 0°C (273°K), se agrega una gota de N-metilmorfo-
lina, y 576 mg (0,002 mol) de D-2-(1-metoxicarbonil-1-pro-
pen-2-il-amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo (Long y
otros, Journal of the Chemical Society (London), Part C,
1920 (1971)). La mezcla es agitada durante 30 minutos más
30 y luego es enfriada hasta aproximadamente -35°C (238°K). Se

1 le agrega entonces una solución enfriada por hielo de la
 2 sal sódica de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam,
 3 preparada agregando hidróxido de sodio acuoso al 10% a una
 4 suspensión de 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-
 5 -(O-metilfosfono)penam en 5 ml de agua (para dar un pH de
 6 7,8), diluyendo luego con 25 ml de acetona. El baño de en-
 7 friamiento es removido, y la mezcla de reacción es agitada
 8 durante 30 minutos más. En este punto, la acetona es extraí-
 9 da por evaporación bajo presión reducida, y luego se agre-
 10 gan 20 ml de metilisobutilcetona a la solución acuosa res-
 11 tante. El sistema de dos fases es enfriado a 10°C, es ajust-
 12 ado a pH 0,9 con ácido clorhídrico diluido, y luego es
 13 agitado a 10°C durante una hora. La fase metilisobutilceto-
 14 na es separada y descartada. La fase acuosa es ajustada a
 15 pH 4,5, y luego es guardada en un refrigerador durante 3
 16 horas. El precipitado que se forma es filtrado, dando 6-[D]-
 17 -amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido [7]-2,2-dimetil-3-(O-metil-
 18 fosfono)penam. Se puede purificar ulteriormente mediante
 19 cromatografía en Sephadex LH-20.

20

Ejemplo 17

6-[D]-2-amino-2-(3-tienil)acetamido [7]-2,2-dimetil-
 -3-(O-metilfosfono)penam

25

El procedimiento del ejemplo 16 se repite con la
 26 excepción de que el [D]-2-(1-metoxycarbonil-1-propen-2-ilami-
 27 no)-2-(4-hidroxifenil)acetato usado en el mismo es reempla-
 28 zado por una cantidad molar igual de [D]-2-(1-metoxycarbonil-
 29 -1-propen-2-ilamino)-2-(3-tienil)acetato, de sodio. Se ob-
 30 tiene 6-[D]-2-amino-2-(3-tienil)acetamido [7]-2,2-dimetil-3-
 -3-(O-metilfosfono)penam.

1 El D-2-(1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-
-(3-tienil)acetato de sodio usado en este ejemplo se prepara a partir de D-2-(3-tienil)glicina y acetoacetato de metilo usando un método análogo al descrito por Long y otro
5 [Journal of the Chemical Society (London), Part C, 1920, (1971).] para la condensación de D-2-(4-hidroxifenil)glicina con acetato de metilo. La D-2-(3-tienil)glicina es preparada a partir de tiofen-3-carboxaldehído mediante una reacción de Strecker, seguida por resolución de la 2-(3-tienil)glicina racémica así producida en sus antípodas ópticas (Nishimura y otros, Nippon Kagaku Zasshi, 82, 1688 (1961); Chemical Abstracts, 58, 11464 (1963)).

Ejemplo 16

15 6-[D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido]-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A 0°C (273°K), una suspensión agitada de 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 35 ml de agua es ajustada a pH 7,0 mediante la adición controlada de hidróxido de sodio acuoso 1,0N. Una vez que se disolvió todo el sólido, la solución es ajustada a pH 6,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 1,0 N, y 500 mg (0,028 mol) de D-4-(1,4-ciclohexadienil)-1,3-oxazolidin-2,5-diona son entonces agregados. La mezcla de reacción
20 es agitada aproximadamente a 0°C y a pH 6,0 durante una hora. Entonces es filtrada. El filtrado es ajustado a pH 4,2 y luego es liofilizado. El residuo es disuelto en 5 ml de diclorometano que contiene 0,55 ml (400 mg, 0,004 mol) de trietilamina. Esta nueva solución es agregada por gotas con
30 agitación a 100 ml de éter dietílico, y el sólido que pre-

1 cipita es filtrado para dar el compuesto del título como su
sal trietilamina.

5 Se prepara D-4-(1,4-ciclohexadienil)-1,3-oxazoli-
din-2,2-diona a partir de 2,0 g (0,0131 mol) de D-2-(1,4-ci-
clohexadienil)glicina [Dolfini y otros, Journal of Medici-
nal Chemistry, 14, 117 (1971)] y fosgeno empleando métodos
análogos a los descritos por Alburn y otros, Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, 586 (1967); rendimiento 1,2 g (51%).

10 Ejemplo 19

6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(O-metilfosfono)penam

15 A una solución agitada de 2,85 g (0,01 mol) de 2-
-(1-metoxi-carbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenilacetato
de sodio (patente estadounidense No. 3.813.376) en 35 ml de
tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno y enfria-
da a -15°C (258°K) se agregan primero 3 gotas de N-metilmor-
folino y luego 0,95 ml (1,08 g, 0,01 mol) de cloroformato
de etilo. Después de agitar durante 30 minutos a -15°C
20 (258°K), se trata la mezcla de reacción con una solución
de 2,66 g (0,01 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfos-
fono)penam, 20 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua, ajus-
tada a pH 7,4 mediante el agregado controlado de hidróxido
de sodio acuoso 1N. La mezcla resultante se mantiene en
25 agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el
tetrahidrofurano es posteriormente evaporado bajo presión
reducida.

30 La solución acuosa residual a 0°C es ajustada a
pH 1,5 usando ácido clorhídrico 3N, y es agitada durante 30
minutos. La solución es rápidamente lavada con 40 ml de

1 acetato de etilo, separándose la capa acuosa, ajustándola
a pH 5 y concentrándola. El concentrado es guardado durante
la noche aproximadamente a 10°C (283°K). Se filtra la pri-
5 mera recolección del producto, y el filtrado es concentrado
bajo presión reducida hasta aproximadamente la mitad del vo-
lumen. El enfriamiento da como resultado la formación de
precipitado adicional, que es filtrado, combinado con la
primera recolección y secado para dar el compuesto del tí-
tulo. El producto puede ser purificado ulteriormente median-
10 te cromatografía en Sephadex LH-20.

Ejemplo 20

6-(2-(2-azidometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(0-metilfosfono)penam

15 Se repite el procedimiento del ejemplo 12, excep-
to en que se reemplaza el ácido D-2-azido-2-fenilacético
usado en el mismo por una cantidad equimolar de ácido 2-(azi-
dometil)fenilacético (patente de Estados Unidos de América
No. 3.813.376, después de lo cual se obtiene el compuesto
20 del título.

Ejemplo 21

6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(0-metilfosfono)penam

25 Al repetir el procedimiento del ejemplo 13, excep-
to en que se reemplaza el 6-D-(2-azido-2-fenilacetamido)-
-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam por una cantidad equi-
molar de 6-(2-(2-(azidometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(0-metilfosfono)penam, se obtiene el compuesto del título.

30

17028

Ejemplo 22

6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una solución agitada de 266 mg (0,001 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 8 ml de agua se agrega por gotas hidróxido de sodio acuoso diluido para obtener un pH de 6,1. A esta solución se le agrega entonces 235 mg (0,0013 mol) de ácido fenilmalónico, seguido por 190 mg (0,001 mol) de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetil-aminoprop-1-il)carbodiimida. La solución es agitada durante 3,5 horas, tiempo durante el cual el pH es mantenido dentro del margen de 6,1 a 6,3 mediante el agregado por gotas de ácido clorhídrico diluido. En este momento, el pH es elevado hasta 7,3 mediante el agregado de solución de carbonato ácido de sodio saturado, y la mezcla de reacción es lavada con acetato de etilo. Las lavaduras son descartadas. La fase acuosa es luego ajustada a pH 2 usando ácido clorhídrico diluido, y entonces es extraída por dos veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son secados y concentrados hasta un volumen de aproximadamente 25 ml. A esta solución se le agrega una solución de 330 mg (0,002 mol) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,0 ml de acetato de etilo. El precipitado que se forma es filtrado para dar la sal disódica de 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam.

Ejemplo 23

6-(2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una suspensión agitada de 370 mg (0,002 mol) de ácido 2-(2-tienil)-malónico (patente holandesa No. 6805524)

1 en 4 ml de agua se agregan 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-
-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam. Se ajusta luego el pH
a 6,5 usando hidróxido de sodio acuoso al 20%. La solución
resultante es enfriada a 0°C y se agregan 384 mg (0,002 mol)
5 de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminoprop-1-il)-car-
bodiimida. La solución es agitada durante 3,5 horas a 0°C,
manteniéndose el pH entre 6 y 7 usando ácido clorhídrico
1N. En este punto, el pH de la solución se hace descender
hasta 2,0 y la mezcla es extraída con dos porciones de 30
10 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son seca-
dos, y luego son concentrados hasta aproximadamente 15 ml.
A esta solución se le agrega una solución de 665 mg (0,004
mol) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,6 ml de acetato de
etilo. El sólido que precipita es filtrado y secado para
15 dar 6-(2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-
-metilfosfono)penam como su sal disódica.

Ejemplo 24

6-(2-carboxi-2-(3-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-
20 -3-(0-metilfosfono)penam

La reacción de 370 mg (0,002 mol) de ácido 2-(3-
tienil)malónico (patente británica No. 1.125.557) con 532
mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)-
penam de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 23 da el
25 compuesto del título como su sal disódica.

Ejemplo 25

6-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-me-
tilfosfono)penam

A una suspensión agitada de 266 mg (0,001 mol) de
30 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 5 ml de clo-

1 ruro de metileno se agregan 0,25 ml de trietilamina. Esto
es agitado durante 45 minutos y luego es enfriado hasta
aproximadamente 0°C (273°K). A esto se le agrega entonces
una solución, en 6 ml de cloruro de metileno, de 389 mg (0,001
5 mol) del anhídrido mixto carbónico-carboxílico formado ha-
ciendo reaccionar la sal bis-trietilamínica del ácido 2-sul-
fo-2-fenil-acetato con un equivalente de cloroformato de
etilo (Nicolaus y otros. Annali di Chimica (Roma), 53, 14
(1963). La mezcla de reacción es agitada entonces a 0°C
10 (273°K) durante otras 1,5 horas después del agregado del
anhídrido. En este momento la reacción es filtrada y se le
agrega una solución de 330 mg (0,002 mol) de 2-etilhexanoa-
to de sodio en acetato de etilo. El precipitado que se for-
ma es filtrado, dando el producto en bruto como su sal di-
15 sódica. El producto bruto es purificado disolviéndolo en
agua y agregando la solución a una columna de 25 g de Se-
phadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals, Inc.) compuesta con
agua. La columna es eluida en agua, tomando fracciones, y
la composición de las fracciones es analizada por cromato-
20 grafía en capa delgada. Las fracciones que contienen el
producto puro son combinadas y liofilizadas, dando la sal
disódica del compuesto del título.

Ejemplo 26

6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

25 A. A una solución agitada de 487 mg (0,001 mol)
de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)-
penam en 10 ml de acetona seca se agregan 190 mg (0,001 mol)
de monohidrato del ácido p-toluensulfónico a 25°C. Los só-
lidos se disuelven lentamente, dando una solución clara.
30 Después de agitar a 25°C (298°K) durante 15 minutos el pro-

1 ducto comienza a precipitarse. Se continúa agitando durante
otros 45 minutos después que el producto comienza a apare-
cer. La primera recolección es entonces extraída por filtra-
ción, lavada con acetona, y secada para dar el compuesto
5 del título como la sal p-toluensulfonato. $^1\text{H-rmn}$ (DMSO-d)
ppm (δ): 1,65 (s, 3, CH_3), 1,70 (s, 3, CH_3), 3,77 (d,
 $J = 11,6$, OCH), 4,11 (d, $J = 11, 1, 6-3$), 5,1 (m, 1)- y
5,45 (d, $J = 4,1$)- C-5 protones, 7,3 (q, 4, protones aromáti-
cos). El rendimiento es el 83% del teórico, P.F. 149-151°C.

10 B. A una solución de 300 mg de la sal p-toluensul-
fonato precedente en 10 ml de diclorometano se agregan 57
mg de trietilamina. La solución es agitada vigorosamente du-
rante unos minutos, después de lo cual la capa orgánica es
separada diluída con éter y filtrada. El filtrado es seca-
15 do sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporado hasta se-
quedad in vacuo. El residuo es 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-
-dimetilfosfono)penam.

Ejemplo 27

20 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetil-
fosfono)penam

A una solución de 338 mg (0,75 milimol) de la sal
sulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)pe-
nam en 10 ml de cloroformo se agregó un volumen igual de
agua. El pH fué ajustado a 7,5 y después de un mezclado a
25 fondo las capas fueron separadas. La capa orgánica fué se-
cada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta dar una es-
puma seca para obtener 163 mg (78%) de la base libre.

La base libre fué disuelta en 5 ml de diclorome-
tano, la solución fué enfriada en un baño de hielo/metanol
30 y 0,1 ml de trietilamina, seguido por el agregado por gotas

1 de una solución de 90 mg (0,53 milimol) de cloruro de fenilacetilo en 5 ml de solvente. La mezcla fué agitada durante 10 minutos después de terminar con el agregado, el baño de enfriamiento fué retirado y se continuó agitando por 20 minutos. La mezcla de reacción fué lavada entonces sucesivamente con agua ajustada a pH 3,0 y solución salina saturada. La capa orgánica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada hasta sequedad para obtener 200 mg del compuesto del título bajo la forma de una espuma sólida.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,53 (s, 3, CH_3), 1,73 (s, 3, CH_3), 3,60 (s, 2, $-\text{CH}_2-$), 3,83 (d, $J=11,6$, OCH_3), 3,88 (d, $J=11,5$, 1, 6-3), 5,35 (d, $J=4,1$, 6-5), 5,65 (m, 1, C-6), 7,32 (s, 5, C_6H_5). IR (película) cm^{-1} : 1785 (beta-lactama), 1665 (amida), 1240 (P=O), 1040 (POCH_3).

15 Ejemplo 28

6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

A una solución de 0,681 g (1,5 milimoles) de sal p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en 50 ml de diclorometano a 0°C (273°K) se agregaron 0,44 ml (4 milimoles) de N-metilmorfolina. A esta solución se le agregó por gotas durante diez minutos una solución de 0,21 ml (1,5 milimol) de cloruro de fenoxiacetilo en 10 ml de solvente. La mezcla se agitó entonces por dos horas se lavó con agua a pH 6,6, agua a pH 3,0 y finalmente con agua a pH 8,5. La capa orgánica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada hasta sequedad para obtener 0,65 g del compuesto del título bajo la forma de un polvo tostado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,67 (s, 3, CH_3), 1,80 (s, 3, CH_3), 3,87 (d, $J=11,6$, OCH_3), 3,97 (d, $J=12,1$, C-3),

1 4,55 (s, 2, -CH₂-), 5,43 (d, J=4,1, C-5), 5,78 (m, 1, C-6),
7,13 (m, 5, C₆H₅).

Ejemplo 29

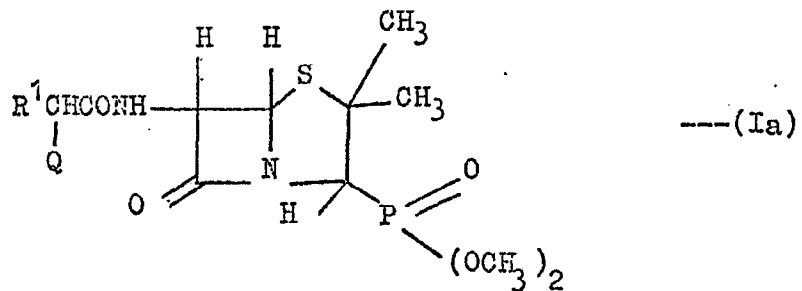
5 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-
-dimetilfosfono)penam

Cuando se repitió el procedimiento del ejemplo
15 pero empleando 6-amino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfo-
no)penam en lugar del correspondiente 3-(O-metilfosfono)-
penam, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento
10 del 65%. ¹H-rmn (CDCl₃) ppm (delta): 1,67 (s, 3, CH₃), 1,80
(s, 3, CH₃), 3,85 (d, J=10,5, 6, OCH₃), 3,97 (d, J=12,1,
C-3), 4,58 (s, 1, CH-NH₂), 5,41 (d, J=4,1 C-5), 5,68 (m, 1
C-6), 7,38 (s, 5, C₆H₅). IR (película cm⁻¹: 1785 (beta-lac-
tama), 1235 (P=O), 1035 (P-OCH₃).

15 Ejemplo 30

Cuando el 6-amino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfo-
fono)penam es acilado mediante la apropiada modificación de
los procedimientos indicados en la tabla siguiente, se ob-
tienen los siguientes compuestos de fórmula (Ia).

20



25

R ¹	Q	Procedimiento de Ej. No.
C ₆ H ₅ -	NH ₂	12 más 13, 14
4-HOC ₆ H ₄	NH ₂	16
1,4-ciclohexadienilo	NH ₂	18
30 3-tienilo	NH ₂	17

	<u>R¹</u>	<u>Q</u>	<u>Procedimiento de Ej. No.</u>
1	2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ -	H	19, 20 más 21
	2-tienilo	H	10, 12, 27
	3-tienilo	H	10, 12, 27
5	C ₆ H ₅ -	COOH	22
	2-tienilo	COOH	23
	3-tienilo	COOH	24
	C ₆ H ₅ -	SO ₃ H	25

Ejemplo 31

10

6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una solución de 535 mg (0,004 mol) de yoduro de litio anhidro en 20 ml de piridina seca se agrega 452 mg (0,001 mol) de p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam. La mezcla resultante es agitada a 40°C (313°K) durante 45 minutos, y luego la piridina es extraída por evaporación a presión reducida. El residuo es distribuido entre 25 ml cada uno de agua y éter etílico. La capa etérea es descartada y la capa acuosa extraída nuevamente con éter. La capa acuosa es entonces ajustada a pH 3,5 y concentrada. El compuesto del título frecuentemente cristaliza a partir de la solución concentrada o puede ser purificado por cromatografía sobre Sephadex LH-20, eluyendo con agua.

25

Ejemplo 32

Sal sódica de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

30

Se disolvieron 171 mg (0,43 milimol) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)-penam en 2 ml de piridina seca y se agregó yoduro de litio anhidro

1 (230 mg, 1,72 milimoles). La mezcla resultante fué agitada
a temperatura ambiente durante 4 horas, la piridina fué eva-
porada bajo presión reducida y se agregaron 3 ml de acetato
de etilo. La mezcla fué agitada, luego evaporada hasta se-
5 quedad por segunda vez. El residuo fué distribuido entre
agua a pH 8,0 y éter etílico. La fase acuosa fué lavada
nuevamente con éter, luego ajustada hasta pH 2,8 y extraída
por tres veces con acetato de etilo. Los extractos fueron
descartados y la fase acuosa se ajustó a pH 6,5 por el
10 agregado de solución diluida de hidróxido de sodio. El com-
puesto del título se obtuvo por liofilización. ^1H -rnm de
sal sódica (D_2O) ppm (delta): 1,57 (s, 3, CH_3), 1,73 (s, 3,
 CH_3), 3,70 (d, $J=10,5$, 3, CH_3), 3,75 (s, 2, CH_2), 3,98 (d,
 $J=12$, 1, C-3), 5,50 (m, 2, C-5 y C-6), 7,38 (s, 5, C_6H_5).
15 IR (KBr) cm^{-1} : 1770 (beta-lactama) 1190 (P=O), 1035 (P-O CH_3).

Ejemplo 33

Sal sódica del 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
-3-(O-metilfosfono)penam

20 Se hicieron reaccionar 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-
-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam (0,65 g, 1,57 milimo-
les) 6 ml de piridina y yoduro de litio (0,84 g, 6,29 mili-
moles) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 32. El
-3-(O-metilfosfono)penam resultante fué convertido a la sal
sódica por tratamiento con una solución de acetato de etilo
25 del ácido con 2-etilhexanoato de sodio (Rendimiento 45%).
 ^1H -rnm (D_2O) ppm (delta): 1,55 (s, 3, CH_3), 1,80 (s, 3, CH_3),
3,73 (d, $J=10$, 3, OCH_3), 3,97 (d, $J=11,1$, C-3), 4,48 (s, 2,
 CH_2), 5,57 (m, 2, C-5 y C-6), 6,93 (m, 5, C_6H_5).

1 Ejemplo 34

6-(2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

5 A una solución de 300 mg (0,726 milimol) de 6-(2-amino-2-fenil-acetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam en 2,8 ml de piridina seca se agregaron 388 mg (2,9 milimoles) de yoduro de litio anhidro. La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante la noche. La piridina fué evaporada en vacío aproximadamente a 35°C

10 (308°K). Se agregaron porciones de 5 ml de cloroformo y se extrajeron para efectuar la remoción de las últimas trazas de piridina. El residuo fué agitado con 5 ml de agua ajustada a pH 3,0 y extraído por tres veces con porciones de 10 ml de cloroformo mientras se mantenía la fase acuosa a

15 pH 3,0. La capa acuosa fué entonces ajustada a pH 6,0 y dializada durante 20 minutos, cambiando el agua a intervalos de 5 minutos. La capa dializada acuosa fué ajustada a pH 6,5 liofilizada y finalmente secada sobre pentóxido de fósforo para obtener 0,294 g del compuesto del título. Una

20 porción de 240 mg de la muestra fué purificada ulteriormente haciéndola pasar por sobre un lecho de 20 ml de Sephadex LH-20, eluyendo con agua. Las fracciones (10 ml de cada una) 3 a 6 que contenían el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas. Una porción fué convertida a la sal sódica

25 para ser sometida a rnm.

¹H-rnm (D₂O) ppm (delta): 1,37 (s, 3, CH₃), 1,60 (s, 3, CH₃), 3,58 (d, J = 10, 3, OCH₃), 3,80 (d, J=1, 1, C-3), 5,07 (s, 1, CHNH₂), 5,38 (m, 2, C-5 y C-6), 7,43 (s, 5, C₆H₅).

IR.(Nujol) cm⁻¹: 1768 (beta-lactama), 1210 (P=O), 1065 (P-OCH₃).

30

1 Ejemplo 35

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-
-metilfosfono)penam

5 A. 439 mg (0,001 mol) de 6-(D-2-azido-2-fenila-
cetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam, prepara-
do haciendo reaccionar cloruro de D-2-azido-2-fenilacetilo
y 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam por modi-
ficación apropiada del procedimiento del ejemplo 12 y 535
10 mg (0,004 mol) de yoduro de litio anhidro en 25 ml de piri-
dina seca se agitan a temperatura ambiente durante tres
horas, después de lo cual se hace evaporar la piridina in
vacuo. El residuo es disuelto en agua y lavado con éter
para remover los vestigios de piridina que quedan. La capa
acuosa es ajustada a pH 2,5 y extraída con diclorometano.
15 La capa orgánica es secada sobre sulfato de sodio anhidro
y evaporada hasta sequedad in vacuo para obtener 6-(D-2-
-azido-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)pe-
nam.

20 B. El producto de la parte A es luego sometido
a hidrogenación catalítica según se describe en el ejemplo
13 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 36

6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-
-3-(0-metilfosfono)penam

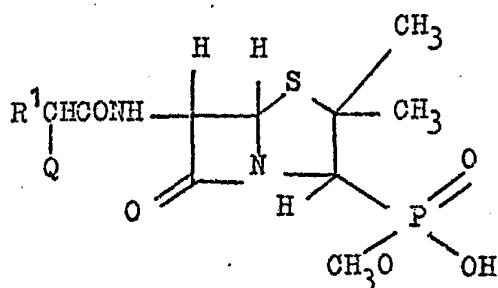
25 Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 35
usando 6-(2-(2-azidometil)fenil)acetamido-2,2-dimetil-3-(0,
0-dimetilfosfono)penam como material de partida, se obtiene
el compuesto del título.

30 Se prepara el 6-(2-(2-azidometil)fenil)-acetamido-
-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam mediante apropiada

1. modificación del procedimiento del ejemplo 20 y empleando 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)-penam en lugar del correspondiente -3-(0-metilfosfono)penam.

5 Ejemplo 37

Quando se repiten los procedimientos de los ejemplos 32-34 pero usando el material de partida apropiado, seleccionado entre los productos del ejemplo 30, en lugar de p-toluensulfonato de 5-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (Ib).



	<u>R¹</u>	<u>Q</u>
20	4-HOC ₆ H ₄ -	NH ₂
	1,4-ciclohexadienilo	NH ₂
	3-tienilo	NH ₂
	2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ -	H
	2-tienilo	H
25	3-tienilo	H
	C ₆ H ₅ -	COOH
	2-tienilo	COOH
	3-tienilo	COOH
	C ₆ H ₅ -	SO ₃ H

1

Ejemplo 38

Sal sódica del 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
-3-fosfono)penam

5

10

15

20

25

30

Se disolvió 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam (833 mg, 2,0 milimoles) en 8 ml de piridina seca, y yoduro de litio anhidro se le agregó en cantidad de 1,07 g (8,0 milimoles). La mezcla fué agitada durante cinco minutos y luego se agregaron 1,53 ml (12 milimoles) de trimetilclorosilano y la mezcla de reacción fué agitada bajo nitrógeno a 45°C (313°K) durante 4,25 horas. Después de guardarla toda la noche a -70°C (203°K) la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C (313°K) y la piridina se hizo evaporar in vacuo. El residuo fué tomado en agua, ajustado a pH 8,0 y extraído por tres veces con cloroformo. La capa acuosa fué luego ajustada a pH 1,5 y extraída por tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica fué secada sobre sulfato de sodio y se le agregó una solución de 3 milimoles de 2-etilhexanoato de sodio en acetato de etilo. La mezcla fué agitada por 15 minutos, y luego se dejó reposar por 15 minutos. Se separó un aceite que fué lavado por dos veces con acetato de etilo y luego triturado en el mismo solvente para efectuar la formación de sólido. El sólido fué filtrado lavado con una mezcla de acetato de etilo/éter etílico, luego secado in vacuo para obtener 0,287 g del compuesto del título.

IR (PrK) cm^{-1} : 1754 (beta-lactama), 1240 (P=O).

Se acidificó una mezcla hasta pH 1,5, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad para obtener el ácido libre.

^1J -mnr (CDCl_3) ppm (delta): 1,57 (s, 3, CH_3), 1,75 (s, 3,

1 -CH₃), 4,08 (d, J=14,1, C-3), 4,53 (s, 2, CH₂), 5,60 (m, 2, C-5 y C-6), 7,13 (m, 5, C₆H₅). IR (CHCl₃) cm⁻¹ 1778 (beta-lactama).

5 Cuando se repite el procedimiento precedente pero la reacción es llevada a cabo a -30°C durante 54 horas o a 100°C. en un reactor de presión durante 20 minutos, también se obtiene el compuesto del título.

10 Cuando se disolvió una muestra de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam en éter y se trató con un exceso de diazometano, se obtuvo 5-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam según se comprobó por comparación con los espectros de rnm e infrarrojo con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 39

15 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam

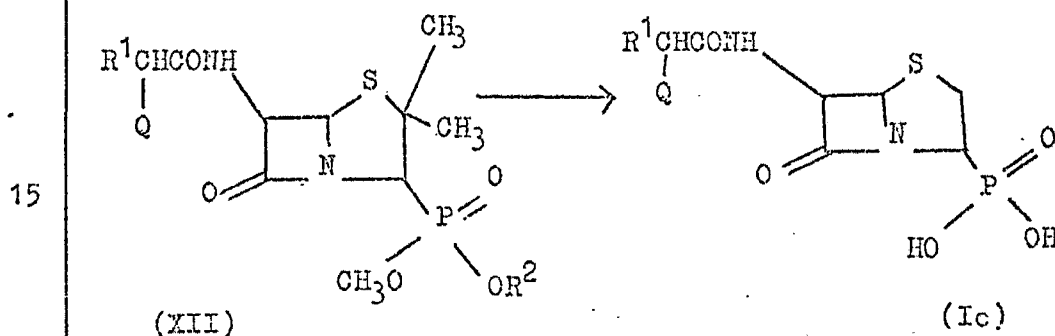
20 Se disuelve 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam (384 mg, 1,0 milimol) en 4 ml de piridina seca y luego se agregan trimetilclorosilano (0,331 ml, 3,0 milimoles) y yoduro de litio (536 mg, 4,0 milimoles). Se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 25°C (298°K) durante 5 horas después de lo cual se agregan 2 ml de agua. La mezcla es agitada durante 10 minutos y luego se extraen los volátiles por evaporación in vacuo. El residuo fué tomado en agua, ajustado hasta pH 8,0 y extraído
25 con 3 x 10 ml de cloroformo. La fase acuosa fué entonces acidificada hasta pH 1,5 y extraída con 3 x 10 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de sodio y luego evaporados hasta sequedad para obtener el compuesto del título.

30 Cuando se repite el procedimiento, pero la mezcla

1 de reacción es retenida por dos días a temperatura de -30°C
 (243°K) o en un tubo de vidrio sellado a 100°C (373°K) por
 15 minutos, se obtiene el compuesto del título de manera
 similar.

5 Ejemplo 40

El tratamiento del compuesto apropiado de fórmula
 (XII) por el procedimiento del ejemplo 38 en los casos en
 que R^2 es metilo o por el procedimiento del ejemplo 39
 cuando R^2 es hidrógeno, da los siguientes -3-fosfonopenam
 10 de fórmula (Ic)



(Ia): $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

20 (Ib): $\text{R}^2 = \text{H}$

R^1	Q	R^2
2-tienilo	H	H
3-tienilo	H	CH_3
C_6H_5	COOH	CH_3
25 C_6H_5	COOH	H
2-tienilo	COOH	CH_3
3-tienilo	COOH	CH_3
C_6H_5	SO_3H	CH_3
C_6H_5	NH_2	CH_3
30 4-HOC $_6\text{H}_4$	NH_2	CH_3

1	<u>R¹</u>	<u>Q</u>	<u>R²</u>
	1,4-ciclohexadienilo	NH ₂	H
	3-tienilo	NH ₂	CH ₃
	2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ -	H	H

5

Ejemplo 41

Hidrocloruro de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-
-2,2-dimetil-3-(O, O-metilfosfono)penam

10

Una suspensión de 100 mg de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 4 ml de agua desionizada es agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. El pH es ajustado a 2,0 usando ácido clorhídrico diluido y la solución resultante es inmediatamente liofilizada para dar el compuesto del título.

15

Ejemplo 42

Sal potásica de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

20

A una solución agitada de 2,0 g de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 100 ml de metanol, enfriada a -30°C (243°K) se agrega por gotas 5,0 ml de solución de hidróxido de potasio 1,0N en metanol. La mezcla se deja calentar hasta 0°C (273°K) y luego se agrega por gotas con agitación a 700 ml de éter. El precipitado es recolectado por filtración y secado bajo alto vacío para dar la sal potásica del título.

25

Cuando se repite el procedimiento precedente, excepto por el uso de hidróxido de potasio, que se reemplaza por una cantidad equimolar de hidróxido de sodio, el producto es la sal sódica de 6-D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam.

30

1 Ejemplo 43

Sal cálcica de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

5 A una solución agitada de 4,0 g de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 40 ml de dimetilformamida se agrega una solución turbia de 0,37 g de hidróxido de calcio durante 5 minutos. La mezcla es calentada a 35-40°C durante 1 hora y luego se agrega un adicional de 50 ml de dimetilformamida. Se continúa el calentamiento a 35-40°C (308-313°K) durante 30 minutos más, después de lo cual la solución se agrega por gotas a 1000 ml de éter. El precipitado se deja asentar y el solvente es decantado. Se agrega al residuo 200 ml de etanol, seguido por 800 ml de éter. El sólido precipitado es recuperado por filtración y secado bajo alto vacío para obtener la sal cálcica del título.

10

15

Ejemplo 44

Hidrocloruro de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam

20 A una solución de 399 mg (0,001 mol) de 6-D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam en 10 ml de etanol se agrega 1,0 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 1,0N. La solución resultante es enfriada en hielo, después de lo cual la sal de hidrocloruro del título cristalina precipita y es recolectada por filtración y secada in vacuo.

25

Ejemplo 45

30 Sal potásica de 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam

1 A una solución agitada de 1284 mg de 6-(2-carboxi-
-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam
en 75 ml de metanol, enfriada hasta -30°C (243°K), se agre-
ga por gotas 3,0 ml de solución de hidróxido de potasio
5 1,0N en metanol. La mezcla resultante es trabajada como se
describe en el ejemplo 33 para dar la sal potásica del tí-
tulo.

10 Cuando el procedimiento precedente se repite, pe-
ro usando una cantidad equimolar de hidróxido de sodio en
lugar del hidróxido de potasio usado en la misma, se obtie-
ne la sal sódica correspondiente.

15

20

25

30

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la obtención de 6-tri-
fenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam, caracterizado por comprender el paso de hacer reaccionar ácido 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, o una sal del mismo, con tetraacetato de plomo en un solvente orgánico inerte a la reacción a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -30° a 80°C .

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho solvente orgánico inerte a la reacción es un miembro del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida y benceno.

3ª.- Un procedimiento para la obtención de 6-tri-
fenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam.

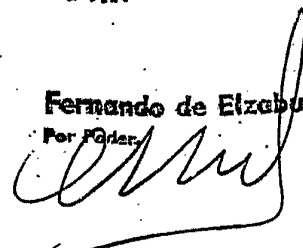
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24.FEB.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder



DHM 30

17028